

**KLINISCHE VERLAUFSSTUDIE
BEI KUTANEN IMMUNOZYTOMEN
UND ZENTROBLASTISCH/
ZENTROZYTISCHEN LYMPHOMEN**

Christian Schalch

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0045

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med.Dr.h.c.O.Braun-Falco

**KLINISCHE VERLAUFSSTUDIE BEI KUTANEN IMMUNOZYTOMEN
UND ZENTROBLASTISCH/ZENTROZYTISCHEN LYMPHOMEN**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christian Schalch
aus München
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.G.Burg

Mitberichterstatter: Prof.Dr.Dr.h.c.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der

mündlichen Prüfung: 22.10.1987

Inhaltsverzeichnis		Seite
1	EINLEITUNG	1
1.1	Begriff "maligne Lymphome"	1
1.2	Diagnostik und Klassifikation der kutanen Non-Hodgkin-Lymphome	1
1.3	Problemstellung	5
2	MATERIAL UND METHODE	6
3	ERGEBNISSE	10
3.1	Patientencharakteristik	10
3.2	Hautbefunde	14
3.2.1	Lokalisation und Ausdehnung der Hautmanifestationen	14
3.2.2	Art des Hautbefalls	16
3.3	Lymphknotenbefunde	17
3.4	Organbefunde	20
3.5	Laborwerte	23
3.6	Stadienverteilung nach dem TNM-System	25

	Seite
3.7	Therapie 29
3.8	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom TNM-Stadium 31
3.9	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Stadium 33
3.10	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Patientenalter 35
3.11	Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht 37
4	DISKUSSION 39
4.1	Stadien-Klassifikation 39
4.2	Immunozytom und zentroblastisch/ zentrozytisches Lymphom 41
4.3	Organbefunde und Laborwerte 44
4.4	Überlebenszeit 46
4.5	Therapie 50
5	ZUSAMMENFASSUNG 52
6	LITERATURVERZEICHNIS 55
7	ANHANG 62

1 EINLEITUNG

1.1 Begriff "maligne Lymphome"

Ursprünglich bezog sich der Begriff "malignes Lymphom" auf neoplastische Lymphknotenprozesse und ist in diesem Zusammenhang erstmals 1871 von Billroth verwendet worden (2). In der deutschsprachigen Dermatologie hat sich dieser Terminus vor etwa 10 Jahren zur Bezeichnung von Krankheiten durchgesetzt, die früher als "Retikulosen" und "Retikulosarkomatosen" (21) verstanden wurden.

Heute ist jedoch bekannt, daß es sich dabei nicht um Neoplasien des retikuloendothelialen Systems sondern um klonale Proliferationen lymphoider Zellen handelt.

Maligne Lymphome, können sich primär an den Lymphknoten oder extranodal z.B. an der Haut manifestieren, dort lokalisiert bleiben oder anschließend lymphogen, hämatogen oder invasiv disseminieren. Ätiologie und Pathogenese kutaner Lymphome sind nach wie vor im unklaren.

Die kutanen malignen Lymphome werden wie die Lymphome der lymphatischen Organe unterteilt in Hodgkin-Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome. Hodgkin-Lymphome der Haut sind relativ selten.

1.2 Diagnostik und Klassifikation der kutanen Non-Hodgkin-Lymphome

In den letzten Jahren sind in der Lymphomdiagnostik erhebliche Fortschritte erzielt worden. Moderne Methoden der

Zelldifferenzierung wie Enzymzytochemie, Immunzytologie insbesondere unter Anwendung monoklonaler Antikörper und Ultradünn- und Semidünnschnitt-Techniken haben wesentlich zum besseren Verständnis maligner Lymphome beigetragen. Wie bereits erwähnt werden demnach maligne Lymphome als Proliferationen von "blastischen" Vorläuferzellen sowohl der B-lymphozytären als auch der T-lymphozytären Reihe aufgefaßt. Abbildung 1 gibt die Dichotomie der Lymphozytenontogenese aus der Stammzelle über zahlreiche Vorstufen bis hin zur Endzelle schematisch wieder.

Grundsätzlich kann auf jeder Stufe ein Differenzierungsblock eintreten, wobei die neoplastischen Zellen teilweise morphologische und funktionelle Charakteristika beibehalten.

Histologisch lassen sich bei den Lymphomen der Haut drei Verteilungsmuster unterscheiden (7, 8). Das B-Zellmuster zeigt scharf umschriebene knotige Infiltrate im Korium ohne Beteiligung der Epidermis. Das T-Zellmuster ist gekennzeichnet durch subepidermale Infiltrate mit Epidermotropismus. Als Nicht-B-/Nicht-T-Zellmuster werden diffuse Infiltrate im Korium mit oder ohne Beteiligung der Epidermis bezeichnet.

Ein zentrales Problem stellen die verschiedenen histologischen Klassifikationen dar. Die Klassifikation nach Rappaport (37) war viele Jahre lang wegen ihrer klinischen Relevanz weit verbreitet. Hier werden ausschließlich morphologische Kriterien wie Wuchsform (nodulär/diffus), Histologie (lymphozytär/histiozytär) und Differenzierungsgrad der Zellen zugrunde gelegt. Neuere Erkenntnisse zeigten jedoch, daß immunzytologische Parameter zu wenig Berücksichtigung fanden.

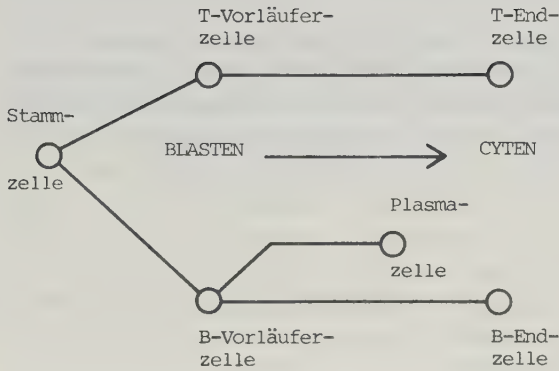


Abbildung 1a: Herkunft und Differenzierung
lymphatischer Zellen (6, 29)

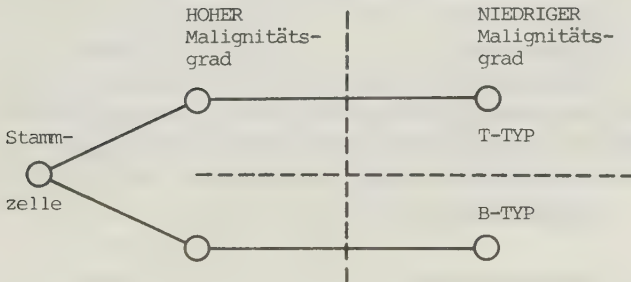


Abbildung 1b: Grundprinzip funktionell-morphologischer
Klassifizierung maligner Non-Hodgkin-Lymphome
(6, 18, 29, 32)

Die malignen Lymphome werden in der Kiel-Klassifikation nach ihrer Zytologie und nach ihrem Malignitätsgrad (hoch/niedrig) unterschieden.

Um die unterschiedlichen Begriffe der einzelnen Klassifikationen vergleichbar und reproduzierbar zu machen wurde schließlich vom National Cancer Institute eine internationale Studie durchgeführt. Das Ergebnis war der Vorschlag einer "New Working Formulation for Clinical Usage" (28, 34). Dennoch sind die Rappaport- und die Kiel-Klassifikationen die am meisten verwendeten Einteilungen. Eine Vergleichsmöglichkeit internationaler Studien ist daher nur begrenzt gegeben.

1.3 Problemstellung

Im Gegensatz zu den T-Zell-Lymphomen, die den größten Anteil an den kutanen Lymphomen haben, wurde den B-Zell-Lymphomen der Haut bisher zu wenig Beachtung geschenkt. Sie sind in der Literatur unterrepräsentiert.

Im allgemeinen kommt es im Verlauf dieser Systemerkrankungen frühzeitig zu einer Lymphknoten- bzw. Organbeteiligung. Die Erforschung und Dokumentation reproduzierbarer klinisch-pathologischer Korrelationen, des Verlaufes und der Prognose einzelner Entitäten dieser Lymphomgruppe stehen allerdings erst am Anfang.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, retrospektiv Patientencharakteristika sowie klinische und pathologische Parameter bei den zwei häufigsten Vertretern kutaner B-Zell-Lymphome,



nämlich dem Immunozytom und dem zentroblastisch/zentrozytischen Lymphom zu diskutieren. Außerdem werden geeignete Therapiekonzepte erörtert und bestimmte Faktoren (Krankheitsstadium, Hautbefall, Alter, Geschlecht) hinsichtlich ihres Einflusses auf die Überlebenswahrscheinlichkeit untersucht und mit Angaben aus der Literatur unter besonderer Berücksichtigung von entsprechenden Untersuchungsergebnissen bei nodalen Lymphomen verglichen.

2 MATERIAL UND METHODE

In dieser Studie wurden die Krankenblätter von insgesamt 47 Patienten mit Immunozytomen und zentroblastisch/zentrozytischen Lymphomen der Haut, die in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München in Behandlung waren, retrospektiv ausgewertet.

Tabelle 2 gibt die Verteilung der Patienten für die einzelnen Diagnosen wieder. Die wichtigsten Patientendaten sind in Tabelle 31 (siehe Anhang) zusammengestellt.

Tabelle 2: Verteilung der 47 Patienten dieser Studie auf die Lymphomtypen

Immunozytom	29
Zentroblastisch/ Zentrozytisches Lymphom	18
Gesamt	47

Der Berichtszeitraum erstreckte sich insgesamt von 1964 bis 1984, wobei der einzelne Beobachtungszeitraum der Patienten von 1 Monat bis 19,4 Jahre reichte. Die Zuordnung des Lymphomtyps erfolgte anhand von Haut- und Lymphknotenbiopsien nach den Bewertungskriterien der Kiel-Klassifikation.

Für die Diagnose eines Immunozytoms wurde der Nachweis einer monoklonalen Proliferation von Immunglobulinen (Ig) eines Leichtkettentyps (Kappa oder Lambda) in den Zellen der Hautinfiltrate gefordert. Das zentroblastisch/zentrozytische Lymphom ließ sich aufgrund histologischer Kriterien (gemischte Proliferation aus Zentrozyten und Zentroblasten) klassifizieren. Differentialdiagnostisch waren bei beiden Entitäten in erster Linie Pseudolymphome abzugrenzen.

Daten und Befunde aus den Krankenakten wurden auf Erhebungsbögen (siehe Anhang) der kooperativen Studiengruppe Hautlymphome übertragen. Der sogenannte Ersterhebungsbogen diente der Erfassung von Angaben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, ein Folgebogen zur Dokumentation des weiteren Krankheitsverlaufs. Neu anzulegen war eine Folgerhebung bei erstmaliger extrakutaner Manifestation, Wechsel des Behandlungsprinzips, Wiederholungsuntersuchungen, sowie bei gleichbleibendem Befund alle 12 Monate.

Auf den Erhebungsbögen werden als prognostische Faktoren erfaßt:

- Diagnose
- Alter und Geschlecht
- Zeitpunkt des Auftretens von Erstsymptomen
- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Lokalisation, Ausmaß und Art des Hautbefalls

- Organbefunde: sie beziehen sich in erster Linie auf Organe, die häufig am Krankheitsgeschehen beteiligt sind (Leber, Milz, Lunge, Knochenmark)
- Lymphknotenbefunde
- Laborwerte.

Die erhobenen klinischen und histologischen Befunde lassen sich in Anlehnung an das TNM-System in die Stadienklassifikation für kutane B-Zell-Lymphome (7) einordnen. Hierin werden folgende Unterteilungen vorgenommen:

"T" kennzeichnet die Ausdehnung des Hautbefalls

- T0 : Läsionen, die weder klinisch noch histologisch verdächtig auf kutane B-Zell-Lymphome sind
- T1 : solitärer Tumor
- T2 : multiple Tumoren, aggregiert in einem Lymphabflußgebiet
- T3 : multiple Tumoren in mehreren Lymphabflußgebieten
- T4 : einer oder mehrere tiefe, subkutane Tumoren

"N" beschreibt den Status peripherer Lymphknoten

- N0 : klinisch und pathologisch nicht befallen
- N1 : Befall eines regionalen Lymphknotens
- N2 : Befall mehrerer Lymphknoten auf einer Seite des Zwerchfells
- N3 : Befall mehrerer Lymphknoten auf beiden Seiten des Zwerchfells

"M" steht für Organbeteiligung

- M0 : keine Organbeteiligung
- M1 : Organbeteiligung

Die Befundkombination von Haut (T), Lymphknoten (N) und Organen (M) ermöglicht eine Einteilung in vier Stadien mit Untergruppen (Abbildung 2). Diese umfaßt lokalisierten oder disseminierten Hautbefall (Stadien IA - ID), Beteiligung von Lymphknoten auf einer (Stadien IIA - IIC) oder beiden Seiten (Stadium III) des Zwerchfells und Organbeteiligung (Stadium IV).

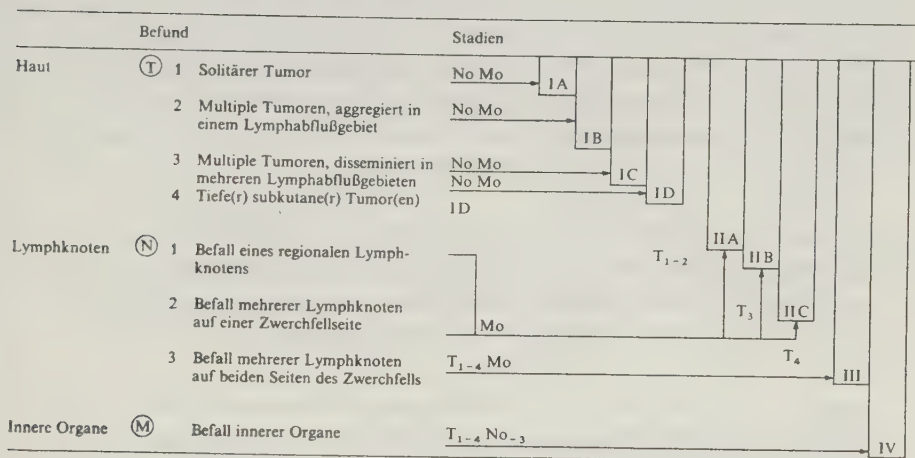


Abbildung 2: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung kutaner B-Zell-Lymphome (7)

Die statistische Auswertung der oben erwähnten Erhebungsbögen erfolgte am Biometrischen Zentrum für Therapiestudien in München. Überlebenskurven sind nach der Methode von Kaplan und Meier (23) ermittelt worden.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristik

Bei der Auswertung unseres Patientenkollektives fanden sich 29 Fälle von Immunozytom und 18 Fälle von zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom.

Das Verhältnis Männer zu Frauen lag für das IC bei 1,9:1 und für das CB/CC mit 0,6:1 wesentlich niedriger (Tabelle 3).

Patienten mit Immunozytomen waren bei Diagnosestellung im Durchschnitt 59 Jahre, der jüngste 25 Jahre und der älteste 84 Jahre alt. Die Altersgruppe der über 60-jährigen war dabei mit 18 Erkrankten am häufigsten vertreten. Lediglich 4 Patienten waren jünger als 40 Jahre alt.

Bei den zentroblastisch/zentrozytischen Lymphomen betrug das durchschnittliche Alter 61 Jahre mit einem Altersbereich von 31 bis 81 Jahren. Auch hier lag der Altersgipfel jenseits des sechsten Lebensjahrzehnts (Tabelle 3).

Zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem erstmaligen Auftreten von Krankheitssymptomen vergingen beim IC im Mittel drei Jahre, bei CB/CC zwei Jahre (Tabelle 4).

Am Ende des Berichtszeitraumes waren 7 Patienten, die an Immunozytom erkrankt waren, gestorben, über 7 weitere Patienten konnten keine Angaben über den Krankheitsverlauf gemacht werden. Von den 18 Patienten mit CB/CC sind ebenfalls 7 verstorben. Bei 5 Patienten war der Status nicht zu klären (Tabelle 5).

Tabelle 3: Patientencharakteristika bei Immunozytom und zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom der Haut. Die Altersangaben wurden auf ganze Zahlen auf- bzw. abgerundet

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
Männlich (m)	19	7
Weiblich (w)	10	11
Verhältnis m:w	1,9:1	0,6:1
Durchschnittsalter bei Diagnosestellung	59	61
Min- und Max-Wert	25 - 84	31 - 81
davon unter 40 J	4 (14 %)	2 (11 %)
40 -, 60 J	7 (24 %)	4 (22 %)
älter als 60 J	18 (62 %)	12 (67 %)
(J = Jahre)		

Tabelle 4: Durchschnittliche Zeitdifferenz zwischen Beginn der Erstsymptomatik und Diagnosestellung

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
Durchschnittliche Zeitdifferenz	3	2
Min- und Max-Wert	1 Mo - 13 J	1 Mo - 15 J
(J = Jahre; Mo = Monate)		

Tabelle 5: Patientenstatus am Ende des Berichtszeitraumes

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
Lebend	15 (52 %)	6 (33 %)
Verstorben	7 (24 %)	7 (39 %)
Nicht zu ermitteln	7 (24 %)	5 (28 %)

Tabelle 6 gibt als Median der Überlebenszeit für das CB/CC 5 Jahre und 3 Monate an. Bei IC dagegen wurde der Median im Beobachtungszeitraum nicht erreicht.

Tabelle 6: Überlebenszeiten bei Immunozytom und
zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom

	IC (N = 27)	CB/CC (N = 14)
Median	nicht erreicht	5 J 3 Mo
Min- u. Max-Wert	1 Mo - 19 J 6 Mo	1 Mo - 13 J 4 Mo

(J = Jahre; Mo = Monate)

Zwei Patienten mit Immunozytom und vier Patienten mit zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom blieben bei der Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit unberücksichtigt, da von ihnen nur eine Ersterhebung möglich war. Der für die Auswertung der Überlebenszeit herangezogene Zeitraum erstreckte

sich vom Zeitpunkt der Diagnosestellung entweder bis zum Todesdatum oder dem Zeitpunkt, von dem zuletzt bekannt war, daß der Patient damals noch gelebt hatte.

Nach drei Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit für das IC 84 %, hingegen für CB/CC-Patienten nur 60 % (siehe Abbildung 3).

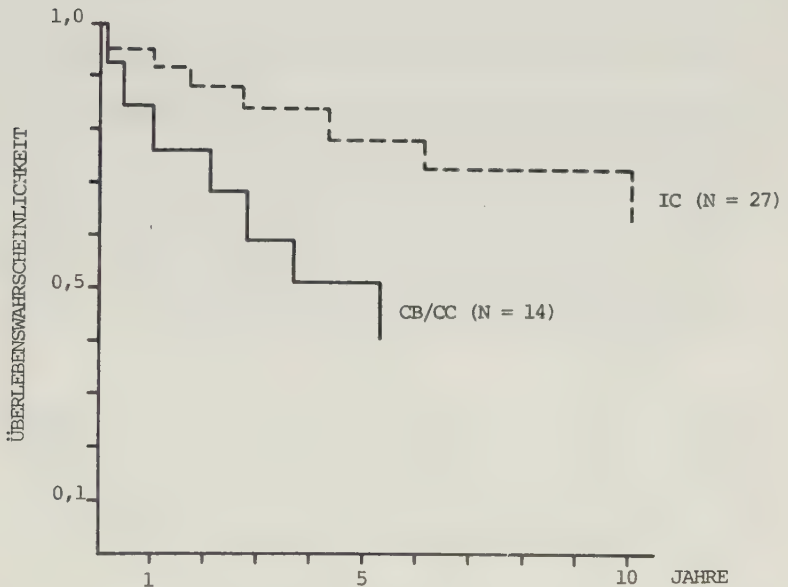


Abbildung 3: Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Immunozytom und zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom

3.2 Hautbefunde

Klinische Angaben über den Krankheitsverlauf, insbesondere der Hauterscheinungen und ihre Beeinflussbarkeit durch geeignete Therapiemaßnahmen waren lediglich vereinzelt möglich. Entsprechende Daten und Befunde standen dieser retrospektiven Auswertung nur unvollständig zur Verfügung, da die meisten Patienten nach Diagnosestellung auswärtig behandelt wurden und zeitweilig oder völlig außer unsere klinische Kontrolle gerieten.

3.2.1 Lokalisation und Ausdehnung der Hautmanifestationen

Die Lokalisation des Hautbefalles bei IC und CB/CC ist in Tabelle 7 gegenübergestellt. Bei den Immunozytomen konnte in einem Fall der ursprüngliche Manifestationsort nicht mehr ermittelt werden. Ein Patient mit CB/CC zeigte bei Diagnosestellung unauffällige Hautverhältnisse mit einer lokalisierten Lymphknotenschwellung. Kopf/Hals-Bereich bzw. Beine waren bei IC in etwa der Hälfte, Stamm und Arme in jeweils annähernd 1/3 der Fälle betroffen.

Für das CB/CC ließ sich eine Hautbeteiligung des Stammes (47 %), gefolgt von Beinen (41 %), sowie von Armen bzw. Kopf/Hals-Bereich bei etwa 1/3 der Patienten feststellen. Bei beiden Entitäten waren in ca. 1/3 der Fälle mehrere Körperregionen gleichzeitig befallen (Tabelle 8).

Das Verhältnis von solitären zu multiplen Hauterscheinungen lag für IC-Patienten bei 1:3 und für CB/CC bei 1:4,6 (Tabelle 8).

Tabelle 7: Lokalisation der Hautmanifestationen bei Diagnosestellung. Wegen des oft gleichzeitigen Befalls mehrerer Regionen liegt die Summe der Prozentangaben über 100 %

	IC (N = 28)	CB/CC (N = 17)
Kopf/Hals	12 (43 %)	5 (29 %)
Stamm	8 (29 %)	8 (47 %)
Arme	10 (36 %)	6 (35 %)
Beine	14 (50 %)	7 (41 %)

Tabelle 8: Lokalisatorisches Verteilungsmuster der Hautmanifestationen bei 28 IC-Patienten und bei 18 CB/CC-Patienten bei Diagnosestellung

	solitär		multipel	
	IC	CB/CC	IC	CB/CC
Kopf/Hals	3 (11 %)	1 (6 %)	4 (14 %)	2 (12 %)
Stamm	0	1 (6 %)	1 (4 %)	2 (12 %)
Arme	2 (7 %)	0	0	1 (6 %)
Beine	2 (7 %)	1 (6 %)	6 (21 %)	4 (23 %)
Mehrere Regionen gleichzeitig	0	0	10 (36 %)	5 (29 %)

In Tabelle 9 ist die Ausdehnung des Hautbefalls nach der TNM-Klassifikation aufgeführt. Ein Vergleich der beiden Gruppen zeigt eine sehr ähnliche Verteilung der T-Stadien mit einem Überwiegen von bereits in mehreren Lymphabflußgebieten vorhandener Hauttumoren (T3).

Tabelle 9: Häufigkeit der Hautbefunde nach der TNM-Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome (7) bei Diagnosestellung

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
T0	0	1 (6 %)
T1	7 (24 %)	3 (16 %)
T2	7 (24 %)	4 (22 %)
T3	15 (52 %)	9 (50 %)
T4	0	1 (6 %)

3.2.2 Art des Hautbefalls

Hinsichtlich des makroskopischen Bildes standen sowohl bei den CB/CC- als auch bei den IC-Patienten großknotige Tumoren und Papeln im Vordergrund. Die Herde traten solitär oder multipel auf und waren bei beiden Entitäten in keinem Fall ulzerierend. Seltener waren plaqueartige und erythematöse Formen zu beobachten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Art der Hautmanifestation bei Diagnosestellung.
Wegen des oft gleichzeitigen Auftretens verschiedener Manifestationsarten an einem Patienten liegt die Summe der Prozentangaben über 100 %

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 17)
Tumor, ulzerierend	0	0
Tumor	17 (59 %)	13 (76 %)
Papeln	15 (52 %)	7 (41 %)
Plaque	8 (28 %)	6 (35 %)
Erythem	7 (24 %)	4 (24 %)

3.3 Lymphknotenbefunde

Bei Diagnosestellung wurde der Lymphknotenstatus von 23 IC- und 17 CB/CC-Patienten klinisch untersucht. Deutlich vergrößerte Lymphknoten waren bei 31 % der IC- und bei 44 % der CB/CC-Patienten nachzuweisen (Tabelle 11).

Die histologische Untersuchung exstirpierter Lymphknoten von 4 IC- und 7 CB/CC-Patienten erbrachte bei CB/CC in keinem Fall einen Normalbefund und 6 pathologische lymphom-spezifische Biopsiebefunde. Bei IC fanden sich lymphomspezifische Veränderungen des Lymphknotengewebes in 50 % der ausgewerteten histologischen Präparate (Tabelle 12).

Tabelle 11: Klinische Lymphknotenbefunde bei
Diagnosestellung

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
Nicht untersucht bzw. keine Angaben	6 (21 %)	1 (6 %)
Nicht vergrößert	8 (27 %)	8 (44 %)
Fraglich vergrößert	6 (21 %)	1 (6 %)
Deutlich vergrößert	9 (31 %)	8 (44 %)

Tabelle 12: Anzahl und histologisches Untersuchungs-
ergebnis biopsierter Lymphknoten

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
Lymphknotenbiopsie nicht durchgeführt	25 (87 %)	11 (61 %)
Normal	1 (3 %)	0
Fraglich lymphomspezifisch	1 (3 %)	1 (6 %)
Pathologisch lymphomspezifisch	2 (7 %)	6 (33 %)

Die Einteilung der klinischen und histologischen Lymphknotenbefunde bei Diagnosestellung in die N-Stadien der TNM-Klassifikation für kutane B-Zell-Lymphome (7) ergibt folgendes Bild (Tabelle 13):

Mehr als die Hälfte davon ließ sich in beiden Gruppen dem Stadium N0 zuordnen. Zu erwähnen ist allerdings, daß für Fälle, bei denen keine Angaben über den Lymphknotenstatus vorlagen, das prognostisch günstigste Stadium, als N0 angenommen wurde. Stadium N3, d.h. Befall von Lymphknoten zu beiden Seiten des Zwerchfells wiesen Patienten mit CB/CC gegenüber IC-Patienten in höherem Prozentsatz auf.

Tabelle 13: Häufigkeit der Lymphknotenbefunde nach der TNM-Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome (7) bei Diagnosestellung

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
N0	20 (69 %)	10 (56 %)
N1	5 (17 %)	1 (5 %)
N2	1 (4 %)	2 (11 %)
N3	3 (10 %)	5 (28 %)

3.4 Organbefunde

Zur Abklärung der Tumorausdehnung nach der Diagnosestellung als Grundlage von Stadieneinteilung und anschließender Therapie wurden die Patienten in zum Teil erheblich unterschiedlichem Ausmaß sogenannten Staging-Untersuchungen unterzogen. Die Beurteilung der wichtigsten am Krankheitsgeschehen beteiligten Organe wie Lunge, Leber, Milz und insbesondere Knochenmark stand dabei im Vordergrund. Hierbei kamen klinische (Röntgen Lunge, Computertomographie, Oberbauchsonographie und Szintigraphie von Leber und Milz) und histologische (Leber- und Knochenmarksbiopsien von Sternum und Beckenkamm) Untersuchungsmethoden zur Anwendung. In den Tabellen 14 und 15 findet sich eine Auflistung der Befunde.

Das Knochenmark von IC-Patienten war bei 3 von 11 Gewebeentnahmen lymphomspezifisch befallen. Von 3 Leberbiopsien wiesen alle unspezifische Strukturveränderungen auf.

Tabelle 14: Organbefunde von 29 Patienten mit Immunozytom bei Diagnosestellung

	Lunge	Leber	Milz	Knochenmark
	(N = 29)	(N = 29)	(N = 29)	(N = 29)
Nicht untersucht bzw. keine Angaben	12 (41 %)	21 (73 %)	23 (79 %)	18 (62 %)
Normal	13 (45 %)	5 (17 %)	5 (17 %)	1 (4 %)
Pathologisch nicht lymphom-spezifisch	2 (7 %)	3 (10 %)	0	4 (14 %)
Fraglich lymphom-spezifisch	2 (7 %)	0	1 (4 %)	3 (10 %)
Pathologisch lymphom-spezifisch	0	0	0	3 (10 %)

Bei den CB/CC-Patienten ließ sich in insgesamt 4 Fällen ein Organbefall (Milz, Knochenmark) nachweisen. Die Milzbeteiligung wurde dabei sonographisch bzw. computertomographisch diagnostiziert. Leberhistologien sind nicht angefertigt worden.

Tabelle 15: Organbefunde von 18 Patienten mit zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom bei Diagnosestellung

	Lunge (N = 18)	Leber (N = 18)	Milz (N = 18)	Knochenmark (N = 18)
Nicht untersucht bzw. keine Angaben	3 (17 %)	8 (44 %)	7 (39 %)	7 (39 %)
Normal	11 (61 %)	8 (44 %)	8 (44 %)	6 (33 %)
Pathologisch nicht lymphom- spezifisch	2 (11 %)	1 (6 %)	0	3 (17 %)
Fraglich lymphom- spezifisch	2 (11 %)	1 (6 %)	1 (6 %)	0
Pathologisch lymphom- spezifisch	0	0	2 (11 %)	2 (11 %)

Eine bessere Vergleichsmöglichkeit der Ergebnisse beider Entitäten bietet Tabelle 16, da hier Prozentangaben von Organbefunden auf die Anzahl jeweils durchgeführter Untersuchungen bezogen sind. Nach der TNM-Klassifikation entfallen somit 3 IC-Patienten und 4 Patienten mit CB/CC auf das Stadium M1 (Tabelle 17).

Tabelle 16: Organbefunde bei Diagnosestellung.
Prozentangaben sind auf die Anzahl durchgeführter Untersuchungen für das jeweilige Organ bezogen

IC (N = 29)	Lunge (N = 17)	Leber (N = 8)	Milz (N = 6)	Knochenmark (N = 11)
Fraglicher Organbefall	2 (12 %)	0	1 (17 %)	3 (27 %)
Organbefall	0	0	0	3 (27 %)
CB/CC (N = 18)	Lunge (N = 15)	Leber (N = 10)	Milz (N = 11)	Knochenmark (N = 11)
Fraglicher Organbefall	2 (13 %)	1 (10 %)	1 (9 %)	0
Organbefall	0	0	2 (18 %)	2 (18 %)

Tabelle 17: Häufigkeit des Organbefalls nach der TNM-Klassifikation bei Diagnosestellung

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
MO	26 (90 %)	14 (78 %)
M1	3 (10 %)	4 (22 %)

3.5 Laborwerte

Die Auswertung hämatologischer und serologischer Laborparameter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist aus den Tabellen 18 und 19 ersichtlich. Es zeigt sich, daß sowohl bei IC als auch bei CB/CC eine ausgeprägte Anämie bzw. Thrombozytopenie nicht zu beobachten war. Ein leukämisches Blutbild hingegen fiel bei 21 % der untersuchten Fälle mit IC auf; für Patienten mit CB/CC fand sich eine Häufigkeit von 24 %. 3 der 5 leukämischen IC-Patienten konnten dem Stadium N3 zugeteilt werden. Beim CB/CC war dies nur in einem von 3 Fällen möglich. Die relativen Blutlymphozytenzahlen erwiesen sich bei beiden Entitäten in der Mehrzahl als normal. Der Anteil erhöhter Werte von Lymphozyten lag für das IC mit 21 % höher als bei Kranken mit CB/CC (12 %).

Eine Verminderung der Serumkonzentration eines oder mehrerer Immunglobuline war in beiden Gruppen selten festzustellen. Erhöhte Ig-Werte ergaben sich bei 30 bis 40 % der untersuchten Fälle mit IC bzw. CB/CC; dabei handelte es sich beim IC besonders um die Ig-M-Klasse. Eine monoklonale Gammopathie fand sich bei keinem unserer Patienten.

Tabelle 18: Hämatologische Laborwerte bei Diagnosestellung.
Prozentangaben sind jeweils auf die Anzahl
durchgeführter Untersuchungen bezogen

	IC (N = 29)	CB/CC (N = 18)
Anämie (Hämoglobin: ≤ 11 g/dl Mann ≤ 10 g/dl Frau)	0/21	0/16
Thrombozytopenie (≤ 100 000 / µl)	0/14	0/12
Leukämisches Blut- bild (Leukozyten > 10 000 / µl)	5/24 (21 %)	4/17 (24 %)
Lymphozytose (> 45 %)	5/24 (21 %)	2/17 (12 %)

Tabelle 19: Serumimmunglobulinwerte bei Diagnosestellung.
Prozentangaben sind jeweils auf die Anzahl
durchgeführter Untersuchungen bezogen

Immunozytom (N = 29)

	Normal*	Ver mehrt	Ver mindert
IgG	10/11 (91 %)	1/11 (9 %)	0/11
IgA	8/11 (73 %)	1/11 (9 %)	2/11 (18 %)
IgM	5/11 (46 %)	4/11 (36 %)	2/11 (18 %)
IgE	0/1	1/1 (100 %)	0/1

Zentroblastisch/zentrozytisches Lymphom (N = 18)

	Normal*	Ver mehrt	Ver mindert
IgG	7/10 (70 %)	3/10 (30 %)	0/10
IgA	9/10 (90 %)	0/10	1/10 (10 %)
IgM	7/10 (70 %)	2/10 (20 %)	1/10 (10 %)
IgE	3/5 (60 %)	2/5 (40 %)	0/5

*Normwerte: IgG : 800 - 1800 mg/dl
IgA : 90 - 450 mg/dl
IgM : 70 - 280 mg/dl
IgE : 100 mg/dl

3.6 Stadienverteilung nach dem TNM-System

Mehr als die Hälfte der Patienten beider Entitäten (62 % von IC, 56 % von CB/CC) hatte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen ausschließlich auf die Haut beschränkten Krankheitsprozeß aufzuweisen, d.h. befand sich im Stadium I.

Stadium IV fand sich beim CB/CC mit 22 % der Erkrankten gegenüber 10 % bei IC-Patienten häufiger.

Tabelle 20 gibt die Stadienverteilung im einzelnen wieder.

Tabelle 20: Stadienverteilung nach der TNM-Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome (7) bei Diagnosestellung

	TNM-Stadium							
	IA	IB	IC	ID	IIA	IIB	III	IV
IC (N = 29)	5	7	6	0	1	5	2	3
CB/CC (N = 18)	3	2	4	1	1	2	1	4

Die Tabellen 21 und 22 vermitteln einen Eindruck von der Alters- und Geschlechtsverteilung der Krankheitsstadien. Bemerkenswert ist, daß sich alle IC-Patienten unter 40 Jahren im Stadium I befanden und im Stadium IV nur über 60-jährige vertreten waren. Das Geschlechtsverhältnis in den jeweiligen Stadien schien nicht wesentlich von dem insgesamt ermittelten Verhältnis bei IC-Patienten abzuweichen.

In der CB/CC-Gruppe zeichnete sich ebenfalls eine Häufung niederer Krankheitsstadien bei unter 60-jährigen Patienten ab. Organbefall war auch hier lediglich bei Patienten über 60 Jahren nachweisbar.

Tabelle 21: Verteilung von 29 Patienten mit Immunozytom auf die Stadien der TNM-Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome (7) nach Alter und Geschlecht bei Diagnosestellung

	TNM-Stadium			
	I	II	III	IV
Unter 40 J (N = 4)	4 (100 %)	0	0	0
40 - 60 J (N = 7)	5 (71 %)	2 (29 %)	0	0
Älter als 60 J (N = 18)	9 (50 %)	4 (22 %)	2 (11 %)	3 (17 %)
Männlich (N = 19)	11 (57 %)	4 (21 %)	2 (11 %)	2 (11 %)
Weiblich (N = 10)	7 (70 %)	2 (20 %)	0	1 (10 %)

(J = Jahre)

Eine andere Zusammenstellung setzt das Ausmaß des Hautbefalls in Relation zum Krankheitsstadium (Tabelle 23 und 24). Wie zu erwarten, zeigt sich für beide Entitäten, daß lokalisierte Hauterscheinungen (T1 bzw. T2) überwiegend ohne Mitbeteiligung von Lymphknoten oder Organen auftraten.

Erst mit zunehmender Ausdehnung des Hautbefundes war eine allgemeine Generalisierungstendenz des Krankheitsprozesses nachweisbar. Von den 4 CB/CC-Patienten mit Organbefall befanden sich alle im Stadium N3, während beim IC einer von 3 Fällen mit Stadium IV N3, die beiden anderen N0 hatten.

Tabelle 22: Verteilung von 18 Patienten mit zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom auf die Stadien der TNM-Klassifikation kutaner B-Zell-Lymphome (7) nach Alter und Geschlecht bei Diagnosestellung

	TNM-Stadium			
	I	II	III	IV
Unter 40 J (N = 2)	0	1 (50 %)	1 (50 %)	0
40 - 60 J (N = 4)	4 (100 %)	0	0	0
Älter als 60 J (N = 12)	6 (50 %)	2 (17 %)	0	4 (33 %)
Männlich (N = 7)	5 (71 %)	0	0	2 (29 %)
Weiblich (N = 11)	5 (46 %)	3 (27 %)	1 (9 %)	2 (18 %)

(J = Jahre)

Tabelle 23: Häufigkeit der Hautbefunde in den Stadien der TNM-Klassifikation für kutane B-Zell-Lymphome (7) bei 29 IC-Patienten

		TNM-Stadium			
		I	II	III	IV
T1	(N = 7)	5 (72 %)	1 (14 %)	1 (14 %)	0
T2	(N = 7)	7 (100 %)	0	0	0
T3	(N = 15)	6 (40 %)	5 (33 %)	1 (7 %)	3 (20 %)

Tabelle 24: Häufigkeit der Hautbefunde in den Stadien der TNM-Klassifikation für kutane B-Zell-Lymphome (7) bei 18 CB/CC-Patienten

		TNM-Stadium			
		I	II	III	IV
T0	(N = 1)	0	0	1 (100 %)	0
T1	(N = 3)	3 (100 %)	0	0	0
T2	(N = 4)	2 (50 %)	1 (25 %)	0	1 (25 %)
T3	(N = 9)	4 (45 %)	2 (22 %)	0	3 (33 %)
T4	(N = 1)	1 (100 %)	0	0	0

3.7 Therapie

Die angewandten Behandlungsmethoden für kutane B-Zell-Lymphome lassen sich in 3 Kategorien einordnen, nach denen sie auch auf den eingangs erwähnten Erhebungsbögen vermerkt wurden:

1) Nicht aggressive Therapie

Glukokortikoide lokal

2) Gemäßigt aggressive Therapie

Operative Tumorentfernung, Röntgen
(Fern-, Nah-, Ganzkörperbestrahlung)

3) Aggressive Therapie

Mono- und Polychemotherapie

Da die Therapiekonzepte wegen der oft unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf die Behandlung und der Tatsache, daß viele Patienten auswärtig behandelt wurden, oft variierten, wird nachfolgend ausschließlich die Primärtherapie berücksichtigt.

Die Aufschlüsselung der Behandlungsformen für die einzelnen Krankheitsstadien (Tabelle 25 und 26) stellt sich für das CB/CC relativ einheitlich dar. Alle Patienten mit Stadium I wurden hier primär gemäßigt aggressiv bzw. aggressiv im Stadium IV therapiert.

IC-Patienten im Stadium I erhielten überwiegend eine gemäßigt aggressive, seltener eine nicht aggressive Therapie. In einem von 3 Fällen mit Stadium IV wurde eine Chemotherapie durchgeführt. Nicht zu ermitteln war die initiale Therapieform bei 4 IC-Patienten (Tabelle 25).

Tabelle 25: Art der Primärtherapie in den einzelnen Krankheitsstadien bei 29 Patienten mit Immunozytom

	TNM-Stadium			
	I (N = 18)	II (N = 6)	III (N = 2)	IV (N = 3)
Nicht aggressiv	5 (28 %)	0	1 (50 %)	0
Gemäßigt aggressiv	10 (55 %)	4 (66 %)	0	2 (67 %)
Aggressiv	0	1 (17 %)	1 (50 %)	1 (33 %)
Unbekannt	3 (17 %)	1 (17 %)	0	0

Tabelle 26: Art der Primärtherapie in den einzelnen Krankheitsstadien bei 18 Patienten mit zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom

	TNM-Stadium			
	I (N = 10)	II (N = 3)	III (N = 1)	IV (N = 4)
Nicht aggressiv	0	0	0	0
Gemäßigt aggressiv	10 (100 %)	1 (33 %)	1 (100 %)	0
Aggressiv	0	2 (67 %)	0	4 (100 %)

3.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom TNM-Stadium

Alleiniger Hautbefall, ohne Lymphknoten- oder Organbeteiligung, also Stadium I, ging in beiden Krankheitsgruppen mit der höchsten Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Der Einzelfall vom Stadium III CB/CC soll dabei unberücksichtigt bleiben (Abbildung 4 und 5; Tabelle 27). Die geringsten Überlebenszeiten bestanden für das CB/CC wenn Organbefall vorlag, beim IC war Lymphknotenbefall zu beiden Seiten des Zwerchfells prognostisch am ungünstigsten.

Bei Betrachtung der Überlebenskurve von IC (Abbildung 4) wird die ausgeprägte Verschlechterung der Prognose bei Übergang von Stadium I in II besonders deutlich.

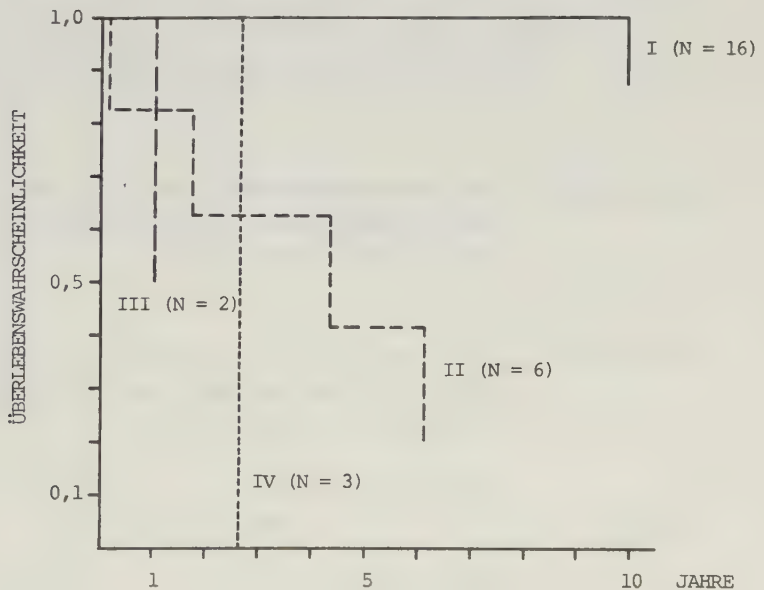


Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit für IC-Patienten in Abhängigkeit vom TNM-Stadium für kutane B-Zell-Lymphome (7)

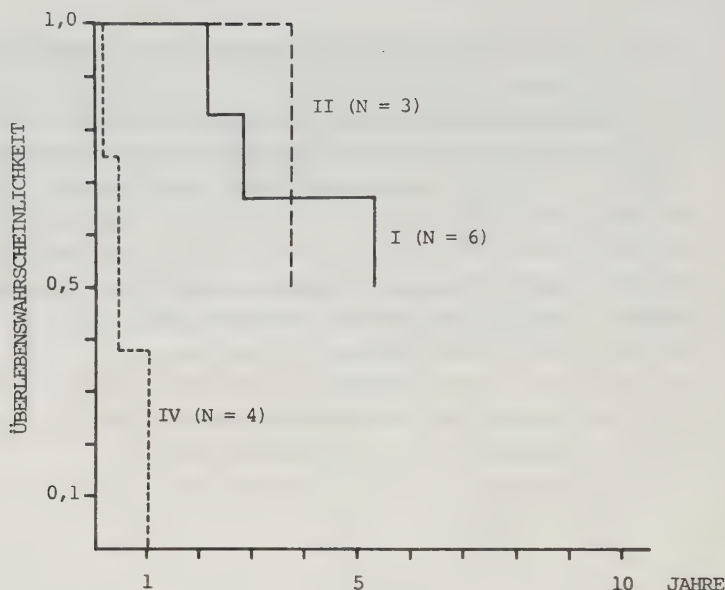


Abbildung 5: Überlebenswahrscheinlichkeit für CB/CC-Patienten in Abhängigkeit vom TNM-Stadium für kutane B-Zell-Lymphome (7)

Tabelle 27: Median der Überlebenswahrscheinlichkeit bei IC und CB/CC in Abhängigkeit von TNM-Stadium für kutane B-Zell-Lymphome (7)

Stadium	IC (N = 27)	Median	CB/CC (N = 14)
I	nicht erreicht	(N = 16)	5 J 3 Mo (N = 6)
II	4 J 3 Mo	(N = 6)	3 J 8 Mo (N = 3)
III	1 J	(N = 2)	- (N = 1)
IV	2 J 7 Mo	(N = 3)	5 Mo (N = 4)

(J = Jahre; Mo = Monate)

3.9 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom T-Stadium

Ein Vergleich der Überlebenszeiten nach dem T-Stadium zeigt sowohl für das IC als auch für CB/CC, daß Stadium T3 die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit hatte. Alle sieben verstorbenen IC-Patienten waren dieser Kategorie zuzuordnen. In der Gruppe CB/CC sind vier Patienten mit T3, zwei mit T2 und einer mit T1 verstorben. Patienten mit solitären Hauttumoren (T1) überlebten in beiden Entitäten mindestens fünf Jahre (Abbildung 6 und 7; Tabelle 28).

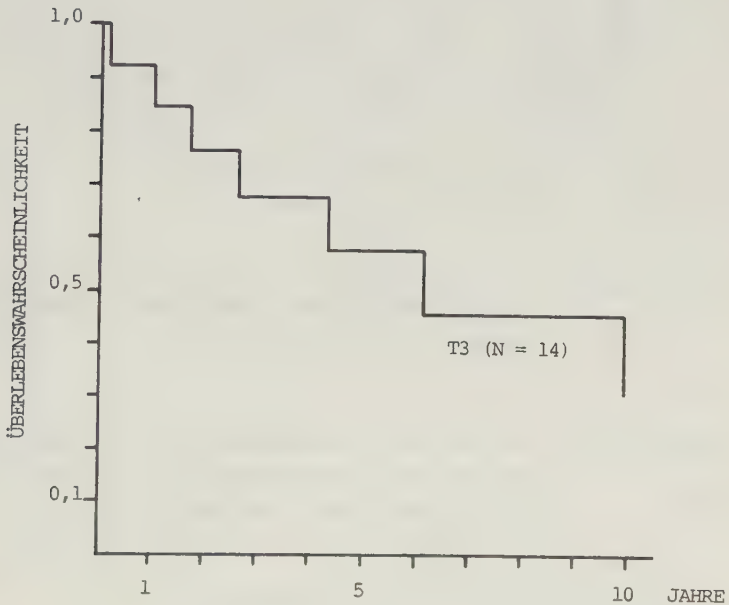


Abbildung 6: Überlebenswahrscheinlichkeit für IC-Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium für kutane B-Zell-Lymphome (7)

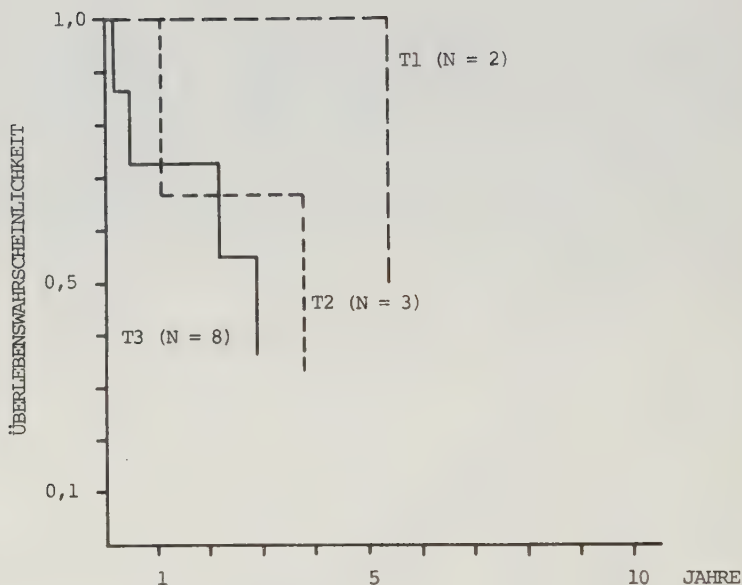


Abbildung 7: Überlebenswahrscheinlichkeit für CB/CC-Patienten in Abhängigkeit vom T-Stadium für kutane B-Zell-Lymphome (7)

Tabelle 28: Median der Überlebenswahrscheinlichkeit bei IC und CB/CC in Abhängigkeit vom T-Stadium für kutane B-Zell-Lymphome (7)

	IC (N = 27)	Median	CB/CC (N = 13)
T1	-	(N = 7)	5 J 3 Mo (N = 2)
T2	-	(N = 6)	3 J 8 Mo (N = 3)
T3	6 J 1 Mo	(N = 14)	2 J 10 Mo (N = 4)

(J = Jahre; Mo = Monate)

3.10 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Patientenalter

Die längsten Überlebenszeiten hatten in beiden Entitäten Patienten mit einem Alter unter 60 Jahren bei Diagnosestellung. Aus dieser Altersgruppe ist insgesamt lediglich 1 Patient, mit der Diagnose IC und im Krankheitsstadium I, im Erfassungszeitraum verstorben.

Nach fünf Jahren betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit von über 60-jährigen Patienten für IC 67 % bzw. 35 % für CB/CC (Abbildung 8 und 9).

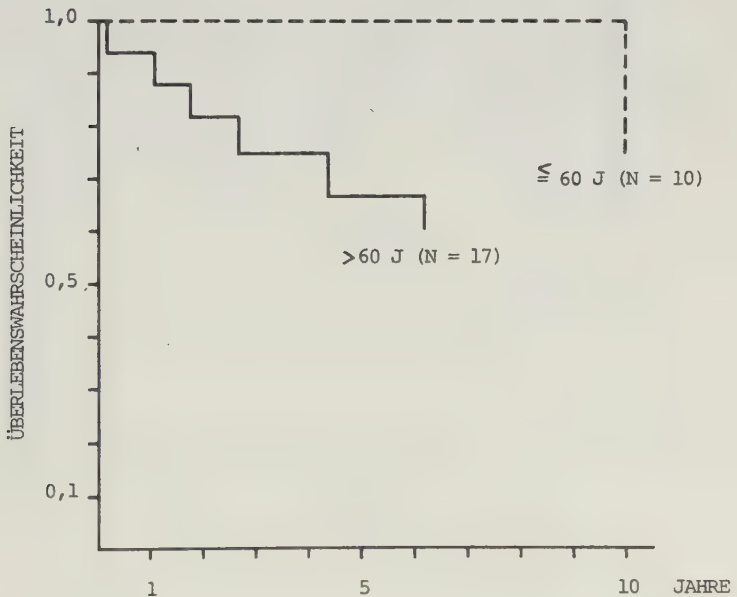


Abbildung 8: Überlebenswahrscheinlichkeit für IC-Patienten in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung (J = Jahre)

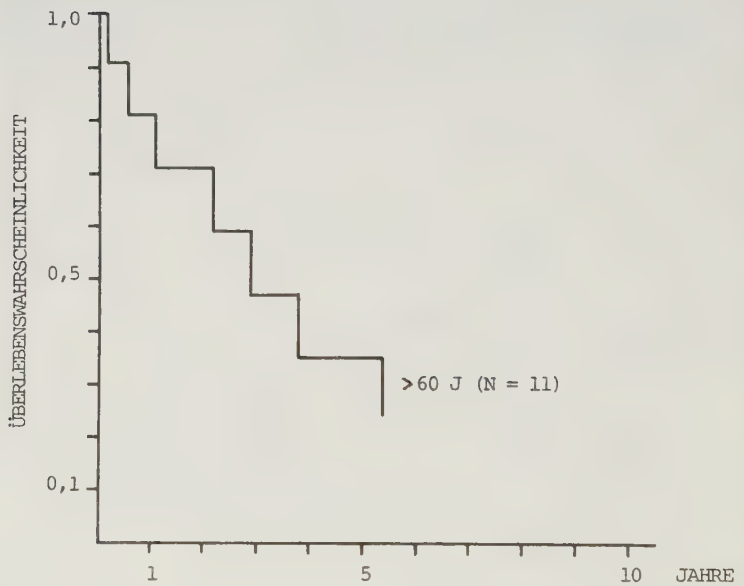


Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeit für CB/CC-Patienten in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung (J = Jahre)

3.11 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

Es läßt sich feststellen, daß in der Gruppe der IC-Patienten ausschließlich Männer verstorben sind. Von den weiblichen Patienten hingegen waren bei einer medianen Erfassungszeit von 8 Jahren 4 Monaten noch alle am Leben (Abbildung 10; Tabelle 29).

Auch in der Entität CB/CC wies das weibliche Geschlecht eine bessere Prognose auf. Hier lagen die 3-Jahres-Überlebensraten für Männer bei 25 % bzw. 77 % für Frauen (Abbildung 11; Tabelle 29).

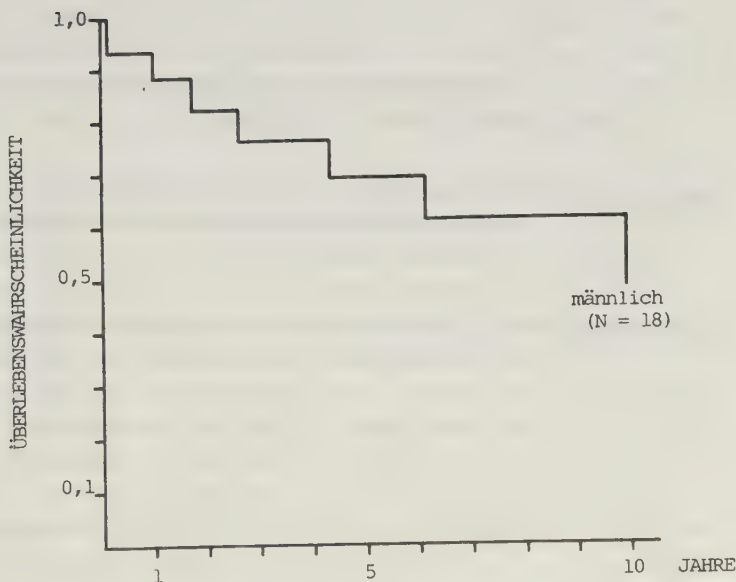


Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit für IC-Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht

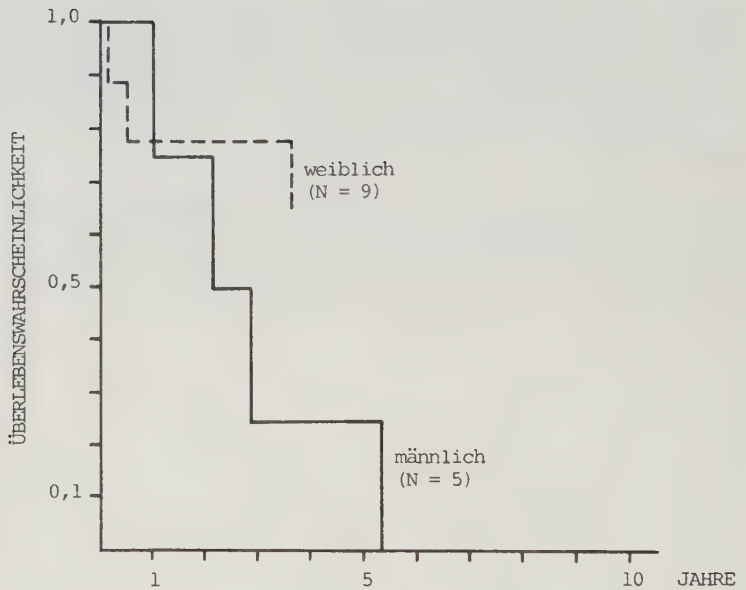


Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit für CB/CC-Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tabelle 29: Median der Überlebenswahrscheinlichkeit bei IC und CB/CC in Abhängigkeit vom Geschlecht

	IC (N = 27)	CB/CC (N = 14)
	Median	
Männlich	9 J 11 Mo (N = 18)	2 J 1 Mo (N = 5)
Weiblich	- (N = 9)	nicht erreicht (N = 9)

(J = Jahre; Mo = Monate)

4 DISKUSSION

4.1 Stadien-Klassifikation

Bei allen malignen Lymphomen, so auch bei den malignen Lymphomen der Haut, wird die Wahl der Therapie und die Prognose in ganz erheblichem Ausmaße durch das initiale Ausbreitungsstadium der Erkrankung beeinflusst.

Eine sorgfältige Abklärung der Tumorausdehnung (= Staging) vor Festlegung der Therapie ist deshalb unerlässlich.

Derartige Staging-Untersuchungen schließen neben Laborbefunden die Röntgenuntersuchungen der Thoraxorgane, die Darstellung von Lymphknoten, Leber und Milz mit Hilfe sonographischer, gegebenenfalls auch computertomographischer Untersuchungen ein. Bei Vorliegen von vergrößerten Lymphknoten sollte eine Biopsie entnommen werden. Eine Gewebeentnahme aus dem Knochenmark ist stets erforderlich (9).

Die ursprünglich für den Morbus Hodgkin konzipierte und auch für Non-Hodgkin-Lymphome anwendbare Stadienverteilung nach dem Muster der Ann-Arbor-Klassifikation (13) sowie ihre Modifikation für extranodale Lymphome (33) (Tabelle 30) berücksichtigen die spezifischen Belange der Hautlymphome nicht ausreichend. Nach diesen Klassifikationen müßte ein diffuser oder disseminierter Befall eines extralymphatischen Organs dem prognostisch ungünstigsten Stadium IV zugeordnet werden. Dagegen spricht, daß Patienten mit frühzeitiger Hautbeteiligung im Vergleich zu denjenigen, die erst im späteren Krankheitsverlauf Hauterscheinungen aufweisen, eine bessere Prognose haben.

Tabelle 30: Modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation für
extranodalen Befall nach Musshoff (33)

- I : Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes

- II₁ : Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes
 einschließlich regionaler Lymphknoten

- II_{1E} : einschließlich eines weiteren benachbarten
 extralymphatischen Organs

- II₂ : Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes
 einschließlich regionaler und weiterer Lymphknoten
 ober- oder unterhalb des Zwerchfells

- II_{2E} : mit weiterem lokalisierten Organbefall

- III : Befall eines extralymphatischen Organs und
 Lymphknoten ober- und unterhalb des Zwerchfells

- III_E : mit lokalisiertem extralymphatischen Befall

- III_S : mit Milzbefall

- III_{SE} : mit lokalisiertem extralymphatischen und
 Milzbefall

- IV : Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder
 ohne Lymphknotenbefall

Alle Stadien werden wie bei der Ann-Arbor-Klassifikation nach Fehlen bzw. Vorhandensein von Allgemeinsymptomen in eine Kategorie A oder B unterteilt.

- B-Symptome:
- 1) Fieber über 38°C
 - 2) Nachtschweiß
 - 3) Gewichtsverlust von mehr als 10 %
in den letzten 6 Monaten

Da bisher keine gültige Stadieneinteilung für kutane B-Zell-Lymphome existiert, wurde von Burg der Vorschlag einer am TNM-System orientierten Klassifikation gemacht (7) (Abbildung 2). Dadurch wird es außerdem möglich, Untersuchungsergebnisse bei kutanen und nodalen Lymphomen zu vergleichen.

4.2 Immunozytom und zentroblastisch/zentrozytisches Lymphom

Wie bereits eingangs erwähnt, können sich maligne Non-Hodgkin-Lymphome primär nodal oder extranodal manifestieren. In etwa einem Viertel aller Fälle ist initial eine Lokalisation außerhalb des Lymphknotensystems, wovon eine Hautbeteiligung an dritter Stelle der Häufigkeit steht (16). Nach den Untersuchungen von Brittinger (3) zeigten 6 % der Immunozytome und 5 % der zentroblastisch/zentrozytischen Lymphome Hautinfiltrate.

Immunozytome werden als neoplastische Proliferationen lymphoider und plasmazytoider B-Zellen definiert. Die Tumorzellen sind befähigt zur Produktion von Immunglobulinen, die aber nicht immer sezerniert werden. Von den drei histologischen Subtypen ist das lymphoplasmazytoide Immunozytom in der Haut am häufigsten vertreten. Klinisch und morphologisch sind verschiedene Formen wie "okulokutane" und "muskulokutane" Typen beschrieben worden (39).

Das zentroblastisch/zentrozytische Lymphom wird zu den Keimzentrumstumoren gerechnet und entspricht dem großfollikulären Lymphom Brill-Symmers. Histologisch ist dieser Tumor charakterisiert durch eine mischzellige Proliferation von Zentrozyten und Zentroblasten.

Burg (11) gibt die Häufigkeit des Immunozytoms bzw. des zentroblastisch/zentrozytischen Lymphoms unter den kutanen Non-Hodgkin-Lymphomen mit 15 % bzw. 9 % an. Von allen niedrig malignen B-Zell-Lymphomen der Haut entfallen 52 % auf IC und 31 % auf CB/CC.

Brittinger (3) findet in seinem Patientenkollektiv nodaler Non-Hodgkin-Lymphome Immunozytome (18,9 %) bzw. zentroblastisch/zentrozytische Lymphome (13,9 %) häufiger vertreten.

Das Geschlechtsverhältnis m:w bei IC-Patienten unserer Studie lag bei 1,9:1. In der Gruppe CB/CC dagegen fiel das Verhältnis m:w mit 0,6:1 zugunsten der Frauen aus. Nach Kerl (24) ist bei kutanen Immunozytomen keine Geschlechtsbevorzugung festzustellen. Die Angaben von Goos (20) hingegen, der gleichfalls ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts bei CB/CC der Haut beobachtete, stehen im Einklang mit unseren Ergebnissen.

In den Veröffentlichungen über nodale Lymphome wird für das IC ein ziemlich ausgewogenes Verhältnis der Geschlechter angegeben (3, 39). Beim CB/CC wiederum findet sich die Prädominanz von Frauen auch für den nodalen Typ (3, 4) bestätigt.

Der Altersmedian bei Diagnosestellung war mit 63 Jahren für IC-Patienten und mit 64 Jahren für CB/CC-Patienten ähnlich hoch.

Die Altersverteilung der Patienten mit nodalen Lymphomen zeigte beim Immunozytom sehr gute Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen; die Medianwerte schwankten zwischen 63 und 64 Jahren (3, 19). Beim CB/CC dagegen ließ sich für den nodalen - verglichen mit dem kutanen - Typ eine Verschiebung der Altershäufigkeit zum jüngeren Alter erkennen, wobei der Median bei 54 Jahren lag (3).

Die durchschnittliche prädiagnostische Krankheitsphase betrug beim IC drei Jahre und beim CB/CC zwei Jahre. Möglicherweise ist dafür eine schnellere Disseminations-tendenz von CB/CC ursächlich. Letztendlich sind aber die relativ kleinen Patientenzahlen zu berücksichtigen.

Bezüglich der Lokalisation der Hautveränderungen bei Diagnosestellung zeigte sich bei der Hälfte der IC-Patienten ein Befall von Kopf-Hals-Bereich und Beinen, gefolgt von Armen und Stamm. Die bevorzugten Lokalisationsorte bei CB/CC waren Stamm und Beine. Kresbach (26) findet bei kutanen Immunozytomen charakteristischerweise einen Hautbefall von Extremitäten, Stamm sowie Lid-Orbitalregion. Eine Beteiligung der Augenregion konnten wir dagegen nur in einem Fall beobachten. Hautinfiltrate im Bereich des Kopfes, die von Kresbach (26) als kennzeichnend für das CB/CC erachtet werden, fanden sich in unserem Material nur in knapp 1/3 der Fälle.

Gleichzeitigen Befall mehrerer Regionen wiesen in beiden Entitäten etwa 1/3 unserer Patienten auf. Multiple Hauterscheinungen in einem oder mehreren Lymphabflußgebieten traten dabei wesentlich häufiger auf als solitäre. Makroskopisch imponierten die Hautmanifestationen in beiden Krankheitsgruppen überwiegend als Tumoren und Papeln.

Betrachtet man den Lymphknotenstatus der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose (Tabelle 13), so ergibt sich, daß in beiden Gruppen in über 50 % der Fälle keine Mitbeteiligung von Lymphknoten am Krankheitsprozeß festzustellen war. Sofern Lymphknotenbefall auftrat, war dieser beim IC eher lokalisiert, beim CB/CC dagegen mehr generalisiert. Dies könnte als Anzeichen einer schnelleren lymphatischen Krankheitsausbreitung von CB/CC angesehen werden. Allerdings ist zu bemerken, daß Staging-Untersuchungen von Lymphknoten nur bei 23 von 29 IC-Patienten durchgeführt wurden. Außerdem war der Anteil fraglich vergrößerter Lymphknoten, die bekanntlich N0 zugerechnet wurden, bei IC höher als bei CB/CC. Eine Änderung der Häufigkeiten der N-Stadien wäre somit für das IC denkbar.

4.3 Organbefunde und Laborwerte

Eine Beteiligung von Lymphknoten und inneren Organen erfolgt im allgemeinen bei kutanen B-Zell-Lymphomen früher als bei T-Zell-Lymphomen der Haut (27).

Bei Diagnosestellung, d.h. zwei bis drei Jahre nach Krankheitsbeginn, stellten sich die klinischen und pathologischen Untersuchungsbefunde unserer Patienten zum Nachweis bzw. Ausschluß eines lymphombedingten Organbefalls folgendermaßen dar:

Spezifische Knochenmarksinfiltration war beim IC initial häufiger (27 % der untersuchten Fälle) anzutreffen als beim CB/CC (18 % der untersuchten Fälle). Eine Leberbeteiligung war in beiden Gruppen nicht feststellbar. Lymphomspezifischer Befall der Milz fand sich lediglich bei CB/CC-Patienten (18 % der untersuchten Fälle).

Insgesamt betrachtet wiesen 10 % der IC-Patienten und 22 % der CB/CC-Patienten Organbefall, also Stadium IV nach der TNM-Klassifikation für kutane Lymphome (7), auf.

Jedoch sei zur Beurteilung der Häufigkeit einer Organbeteiligung darauf hingewiesen, daß eine konsequente Staging-Prozedur, wie sie unter 4.1 gefordert wird, bei der Mehrzahl unserer Patienten (vor allem IC) wegen des oft lange zurückliegenden Diagnosezeitpunkts nicht zur Anwendung kam. So muß z.B. dahingestellt werden, ob sich für das kutane IC nicht doch die Stadieneinteilung zugunsten von Stadium IV geändert hätte, oder ob das CB/CC der Haut im allgemeinen eine stärkere Tendenz zur Generalisierung hat.

Bezüglich einer Organbeteiligung bei nodalen Non-Hodgkin-Lymphomen ist zu erwähnen, daß Brittinger (3) bei Immunozytomen bzw. zentroblastisch/zentrozytischen Lymphomen öfter (in 86 % bzw. 43 % der Fälle) Knochenmarksbefall nachweisen konnte als wir bei den Lymphomen der Haut. Die Milz zeigte gleichfalls wesentlich häufiger eine Tumordinfiltration (IC in 57 %, CB/CC in 43 %) als bei den entsprechenden kutanen Entitäten. Ein Befall der Leber wurde in der Hälfte bzw. einem Viertel der Fälle nodaler IC bzw. CB/CC registriert.

Die Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation (13) ergab somit für nodale IC und CB/CC ein Überwiegen generalisierter Krankheitsstadien. Dies, und die Tatsache, daß bei Diagnosestellung mehr IC- (95 %) als CB/CC-Patienten (60 %) einen disseminierten Krankheitsprozeß (Stadium IV) aufwiesen (3), steht im Gegensatz zu unseren Befunden bei den kutanen Lymphomen.

Die Laborwerte konnten im wesentlichen nicht zu einer Abgrenzung der beiden kutanen Lymphomentitäten beitragen. Deutlich wurde aber, daß leukämische Verläufe nicht nur bei der CLL sondern bei allen Non-Hodgkin-Lymphomen vorkommen können. Lediglich die quantitative Bestimmung der Serumimmunglobuline, die nur unregelmäßig durchgeführt wurde, unterschied das CB/CC vom IC durch einen höheren Anteil normaler Werte.

Nach den Angaben von Brittinger (3) zeigte sich für das nodale Immunozytom in einem höheren Prozentsatz eine Veränderung von Differentialblutbild und Serumwerten als bei kutanen IC bzw. nodalem CB/CC. Beim CB/CC dagegen bestanden diesbezüglich nur geringfügige Unterschiede zwischen nodaler und kutaner Manifestationsform.

So fand Brittinger (3) bei 62 % der IC-Patienten eine periphere Blutlymphozytose; unter den Fällen von CB/CC allerdings lediglich in 14 %. Eine geringere Rolle im Vergleich der Entitäten spielten Anämien (25 % bei IC, 6 % bei CB/CC) und Thrombozytopenien (15 % bei IC, 8 % bei CB/CC). Zu erwähnen ist weiterhin, daß eine monoklonale Gammopathie nur bei nodalen Lymphomen - und hier fast ausschließlich beim IC (meist IgM-Typ) - zu beobachten war; die Prozentangaben für IC bzw. CB/CC lagen bei 29 % bzw. 4 % (3).

4.4 Überlebenszeit

Die Mitteilungen in der Literatur bezüglich der Überlebenszeiten bei kutanen Lymphomen sind selten (1, 12, 31, 38).

Überwiegend ist dabei die Rappaport-Klassifikation zugrunde gelegt. Ferner ist die Zusammensetzung der Patientenkollektive

hinsichtlich der histologischen Diagnosen uneinheitlich und eine Vergleichsmöglichkeit einzelner Entitäten besteht meist nur gruppenweise nach hohem bzw. niedrigem Malignitätsgrad.

Wir haben deshalb in unserer Studie die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Immunozytomen und zentroblastisch/zentrozytischen Lymphomen der Haut als zwei Entitäten der Kiel-Klassifikation ermittelt.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit unserer Patienten stellte sich insgesamt betrachtet für das IC mit einem relativ flachen Kurvenverlauf günstiger (5-Jahres-Überlebensrate: 79 %) dar als für das CB/CC (5-Jahres-Überlebensrate: 52 %). Dies dürfte großteils darauf zurückzuführen sein, daß ein höherer Prozentsatz von CB/CC-Patienten bei Diagnosestellung eine Generalisierung der Erkrankung aufwies.

Im Gegensatz dazu wird in den Mitteilungen über nodale Lymphome von allen Untersuchern eine bessere Prognose des CB/CC gegenüber dem IC angegeben (3, 14, 15), die aber meist nicht statistisch signifikant war. Mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 40 % nach 5 Jahren (3) hatte das nodale Immunozytom eine deutlich schlechtere Prognose als das IC der Haut. Beim zentroblastisch/zentrozytischen Lymphom dagegen ließ sich ein etwas günstigerer Verlauf des nodalen Typs (5-Jahres-Überlebensrate: ca. 60 %) (3) im Vergleich zur kutanen Form erkennen.

Kutane IC und CB/CC ohne extrakutane Manifestationen hatten in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zu jenen mit Beteiligung von Lymphknoten und/oder Organen eine höhere Lebenserwartung. Auch Burke (12) bestätigt bei niedrig-malignen kutanen Lymphomen eine bessere Prognose von aus-

schließlich auf die Haut beschränkten Fällen. Lediglich Long (31) findet in seiner Studie keinen prognostischen Unterschied zu Fällen mit extrakutanen Manifestationen.

Die Frage ob IC- und CB/CC-Patienten mit Stadium I eine statistisch signifikant unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit haben, läßt sich angesichts der geringen Patientenzahl nicht beantworten. Jedoch ließ sich eine raschere Abnahme der Überlebenskurve von CB/CC im Stadium I innerhalb der ersten 5 Jahre feststellen. Es gilt allerdings zu beachten, daß insbesondere von zwei der drei verstorbenen CB/CC-Patienten im Stadium I keine Organuntersuchungen vorlagen und daher eine extrakutane Beteiligung zum Zeitpunkt der Diagnose zu diskutieren ist. Andererseits ist an die bereits erwähnte Möglichkeit einer schnelleren Disseminierung primär kutan lokalisierter CB/CC zu denken. Guggenberger (22) jedenfalls beobachtete innerhalb von 6 1/2 Jahren in keinem Fall eine systemische Manifestation bei kutanen Immunozytomen.

Patienten mit Haut- und Lymphknotenbefall (Stadium II und III) bei Diagnosestellung hatten in beiden Gruppen längere Überlebenszeiten als Patienten im Stadium IV, was am deutlichsten beim CB/CC hervortrat. Die kleinen Fallzahlen der Stadien II, III und IV lassen allerdings nur eine bedingte Vergleichsmöglichkeit zu.

Brittinger (3) und Glimelius (19) fanden für nodale IC und CB/CC im Stadium I der Ann-Arbor-Klassifikation gleichfalls die längsten Überlebenszeiten, wobei die 5-Jahres-Überlebensraten in beiden Entitäten über 90 % (19) lagen. Die prognostischen Unterschiede der Stadien II - IV der Ann-Arbor-Klassifikation hingegen waren gering.

Die erhobenen Befunde sprechen somit dafür, daß kutane bzw. nodale IC und CB/CC nur dann als lokalisiert zu betrachten sind, solange ausschließlich die Haut- bzw. nur eine Lymphknotenregion befallen ist; in diesem Fall bestanden zwischen nodaler und kutaner Form des Immunozytoms fast identische Überlebenswahrscheinlichkeiten, während beim zentroblastisch/zentrozytischen Lymphom der Hauttyp gegenüber der nodalen Form die ungünstigere Prognose hatte. Ab Stadium II ist eine beginnende Disseminierung der Erkrankung wahrscheinlich.

Das Ausmaß des Hautbefalls hatte in beiden Krankheitsgruppen deutlichen Einfluß auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Hauterscheinungen, die ein Lymphabflußgebiet nicht überschritten (T1, T2) wiesen im Vergleich zu generalisierten Hautbefunden die längsten Überlebenszeiten auf. Dies ist ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, daß in den Stadien T1 und T2 überwiegend keine extrakutanen Manifestationen, in T3 dagegen in mehr als der Hälfte der Fälle Lymphknoten- und/oder Organbeteiligung vorlagen. Disseminierter Hautbefall zeigt also allgemein eine Zunahme der Tendenz zur Krankheitsausbreitung und trägt damit zu einer Verschlechterung der Prognose bei.

Alter und Geschlecht waren weitere Faktoren, die in unserer Studie prognostisch relevant waren. Patienten mit einem Alter über 60 Jahre bzw. männlichen Geschlechts überlebten sowohl bei IC als auch bei CB/CC weniger lange als die übrigen Patienten. Dies trifft nach den Ergebnissen von Brittinger (3) und Leonard (30) auch für die entsprechenden nodalen Lymphome zu.

4.5 Therapie

Die Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome ist stadienabhängig. Kutane B-Zell-Lymphome von niedriger Malignität ohne extrakutane Beteiligung werden beim Vorliegen von Einzelherden am besten mit Excision, bei multiplen Läsionen eher strahlentherapeutisch behandelt. Eine Heilung der Erkrankung scheint dadurch möglich zu sein.

Bei Lymphknoten- und Organbefall oder bei Nichtansprechen der Strahlentherapie wird der zusätzliche Einsatz von Zytostatika notwendig. Dabei kommen ähnliche Richtlinien zur Anwendung wie bei den nodalen Lymphomen (5).

Demgemäß sind niedrig maligne Lymphome (LGML) in generalisierten Stadien, die durch lokale Behandlung nicht mehr erfaßt werden können, als inkurabel zu betrachten. Eine Therapie kann daher nur palliativer Art sein. Nach den Erfahrungen von Portlock (35, 36) erscheint ein primär abwartendes Vorgehen bei fortgeschrittenen Stadien gerechtfertigt. Sie fand bei Patienten, die erst nach Auftreten von Symptomen behandelt wurden, keine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten, bei denen eine frühzeitige Behandlung erfolgte.

Abgesehen davon kann es im Verlauf der Erkrankung zu spontanen Rückbildungen kommen (17). Eine Behandlungsbedürftigkeit besteht erst bei Krankheitsprogredienz bzw. bei Auftreten von Komplikationen z.B. einer Anämie und/oder Thrombozytopenie. Wird eine Behandlung erforderlich, so bevorzugt man zur Zeit initial eine intermittierende Chlorambucil- und Prednisolon-Therapie (25). Bei deren Versagen wird auf aggressivere Schemata übergegangen.

Die Primärbehandlung der Patienten unserer Studie entsprach wegen des oft lange zurückliegenden Zeitpunkts der Diagnose und der damals vielfach unzureichenden Kenntnis über die Ausbreitungstendenz kutaner B-Zell-Lymphome nicht immer den oben angeführten Richtlinien. Sicherlich wäre ein mehr aggressives Vorgehen insbesondere in den Stadien II und III angebracht gewesen. Es bleibt abzuwarten, was Studien an einem größeren Patientenkollektiv kutaner Lymphome künftig über die Bedeutung der Therapiewahl für die Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit aussagen werden.

Immunozytome und zentroblastisch/zentrozytische Lymphome sind Formen niedrig-maligner Non-Hodgkin-Lymphome vom B-Zell-Typ, die primär nodal oder extranodal z.B. an der Haut in Erscheinung treten können und anschließend disseminieren. Ersteres ist häufiger der Fall. Sowohl unter den kutanen, als auch den nodalen Non-Hodgkin-Lymphomen finden sich mehr IC als CB/CC. Beide Entitäten machen im Lymphknoten jeweils einen höheren Prozentsatz der Lymphome aus als in der Haut.

Berichte über klinische und pathologische Parameter und vor allem Überlebenszeiten bei kutanen IC und CB/CC sind in der Literatur noch sehr unzureichend.

Ziel unserer Untersuchungen war es deshalb, diesbezüglich Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede von beiden Lymphomtypen zu diskutieren und entsprechende Untersuchungsergebnisse bei nodalen Lymphomen zu vergleichen. Dazu wurden Angaben aus den Krankenakten von 29 IC-Patienten und 18 CB/CC-Patienten der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München retrospektiv ausgewertet und auf computergerechte Erhebungsbögen (siehe Anhang) übertragen.

Im Gegensatz zu Berichten über kutane bzw. nodale IC, in denen keine deutliche Bevorzugung eines Geschlechts angegeben wird, waren Männer in unserem Kollektiv von IC-Patienten doppelt so stark vertreten wie Frauen. Bei CB/CC dagegen konnten auch wir die allgemein gefundene Prädominanz von Frauen bestätigen.

In beiden Gruppen kutaner Lymphome lag der Altersgipfel über dem 60. Lebensjahr. Die Altersverteilung nodaler Lymphome stand für das IC in guter Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen, während sie beim nodalen CB/CC - verglichen mit dem kutanen CB/CC - etwas zum jüngeren Alter verschoben war.

Die Hauterscheinungen traten bei Diagnosestellung meist als Tumoren und/oder Papeln in multipler Anzahl auf. Gleichzeitiger Befall mehrerer Körperregionen war bei IC und CB/CC vergleichbar häufig. Als bevorzugte Lokalisationen erschienen beim IC Kopf/Hals-Bereich und Beine, beim CB/CC Stamm und Beine.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit kutaner IC zeigte sich insgesamt günstiger als diejenige für das CB/CC der Haut. Vermutlich war dafür die häufiger gefundene Beteiligung von Lymphknoten und inneren Organen mit verantwortlich, die für eine schnellere extrakutane Krankheitsausbreitung beim CB/CC spricht. Die Notwendigkeit eingehender Staging-Untersuchungen bei Diagnosestellung für Therapie und Prognose wird dadurch verdeutlicht.

Anders als bei Patienten mit kutanen Lymphomen, die sich bei Diagnosestellung überwiegend in einem lokalisierten Stadium der Erkrankung befanden, wurde bei den entsprechenden nodalen Entitäten wesentlich häufiger eine initiale Generalisation angetroffen.

Patienten mit nodalem IC hatten im Vergleich zur kutanen Form des IC eine deutlich geringere Lebenserwartung. Dagegen ließ sich beim CB/CC eine - wenn auch nur geringfügig - bessere Prognose der nodalen Manifestationsform feststellen.

Kutane bzw. nodale IC und CB/CC mit ausschließlichem Befall der Haut bzw. einer Lymphknotenregion hatten die längsten Überlebenszeiten. Bemerkenswert ist, daß hierbei zwischen nodalem und kutanem IC keine prognostischen Unterschiede erkennbar waren; beim CB/CC allerdings fand sich erneut eine ungünstigere Prognose des Hauttyps gegenüber der nodalen Form.

Mit beginnender Dissemination der Erkrankung, d.h. ab Stadium II sanken die Überlebenswahrscheinlichkeiten allgemein deutlich ab.

Ein Patientenalter über 60 Jahre bei Diagnosestellung sowie männliches Geschlecht waren weitere Faktoren, die sich negativ auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei kutanen bzw. nodalen IC und CB/CC auswirkten.

Die Aussagemöglichkeit dieser Studie ist allerdings durch die geringen Patientenzahlen begrenzt und sollte deshalb nur als richtungsweisend verstanden werden.

Zur diesbezüglichen Verifizierung sind weitere Studien an einem größeren Patientenkollektiv erforderlich.

6

LITERATURVERZEICHNIS

1. Barzilay J, Schechter J, Froom P, Rakowsky E, Rahima M, Mor C (1985)
Cutaneous malignant lymphoma: a clinical and pathological study of 13 cases.
Eur J Surg Oncol 11:337-341
2. Billroth T (1871)
Multiple Lymphome.
Erfolgreiche Behandlung mit Arsenik.
Wien Med Wschr 44:1065-1068
3. Brittinger G, and the Kiel Lymphoma Study Group (1984)
Clinical and prognostic relevance of the Kiel classification of non-Hodgkin's lymphomas:
Results of a prospective multicenter study by the Kiel Lymphoma Study Group.
Hematol Oncol 2:269-306
4. Brittinger G, Bartels H, Bremer K, Dühmke E, Gunzer U, König E, Stein H (Kieler Lymphomgruppe) (1976)
Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend der Kiel-Klassifikation: Centrocytisches Lymphom, centroblastisch-centrocytisches Lymphom, lymphoblastisches Lymphom, immunoblastisches Lymphom. In: Löffler H (Hrsg) Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien, Hämatologie und Bluttransfusion, Band 18.
Lehmanns, München, S. 211-223
5. Brittinger G, Musshoff K, Bremer K, Meusers P (1980)
Grundlagen und allgemeine Probleme der Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome.
Internist 21:493-501

6. Burg G (1979)
Moderne Diagnostik und stadiengerechte Therapie kutaner Lymphome. In: Braun-Falco O, Wolff HH (Hrsg) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S. 215-227
7. Burg G, Braun-Falco O (1983)
Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas and related disorders.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
8. Burg G, Braun-Falco O, Hoffmann-Fezer G, Rodt H, Schmoeckel C (1978)
Patterns of cutaneous lymphomas.
Dermatologica 157:282-291
9. Burg G, Kaudewitz P, Klepzig K, Przybilla B, Braun-Falco O (1985)
Cutaneous B-cell lymphoma.
Dermatologic Clinics 3:689-704
10. Burg G, Kerl H, Przybilla B, Braun-Falco O (1984)
Some statistical data, diagnosis, and staging of cutaneous B-cell lymphomas.
J Dermatol Surg Oncol 10:256-262
11. Burg G:
Häufigkeitsverteilung kutaner Lymphome.
Publikation in Vorbereitung
12. Burke JS, Hoppe RT, Cibull ML, Dorfmann RF (1981)
Cutaneous malignant lymphoma. A pathologic study of 50 cases with clinical analysis of 37.
Cancer 47:300-310

13. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971)
Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res 31:1860-1861
14. Delbrück H, Weichert HC, Schmitt G, Firusian N, Wetter O (1978)
Der Zusammenhang zwischen Prognose und Kieler Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome.
Klin Wschr 56:539-543
15. Dühmke E (1976)
Zur klinischen Relevanz der histologischen Differenzierung maligner Non-Hodgkin-Lymphome nach der "Kiel-Klassifikation". Eine retrospektive Studie entsprechender Korrelationen bei 228 Fällen aus Schleswig-Holstein.
Strahlentherapie 152:129-139
16. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ (1972)
Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas.
Cancer 29:252-260
17. Gattiker HH, Wiltshaw E, Galton DAG (1980)
Spontaneous regression in non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer 45:2627-2632
18. Gérard-Marchant R, Hamlin I, Lennert K, Rilke F, Stansfeld AG, Van Unnick JAM (1974)
Classification of non-Hodgkin's lymphomas.
Lancet 2:406-408

19. Glimelius B, Sundström C (1982)
Morphologic classification of non-Hodgkin's lymphomas. I.
Retrospective analysis using the Kiel classification.
Acta radiol Oncology 21:289-297
20. Goos M (1981)
Maligne Lymphome der Haut - Formale Genese, moderne
Klassifikationen, klinisches Erscheinungsbild.
Hautarzt 32, Suppl V:198-205
21. Gottron HA (1960)
Retikulosen der Haut. In: Gottron HA, Schönfeld W
(Hrsg) Dermatologie und Venerologie, Band IV.
Thieme, Stuttgart, S. 501-590
22. Guggenberger K, Burg G, Schmoeckel C, Detmar U (1982)
Follow-ups in cutaneous immunocytomas. In: Goos M,
Christophers E (eds) Lymphoproliferative diseases
of the skin.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 192-196
23. Kaplan EL, Meier P (1958)
Non parametric estimation from incomplete observations.
J Am Statist Assoc 53:457-481
24. Kerl H, Burg G (1979)
Immunozytome und immunoblastische Lymphome der Haut.
Hautarzt 30:666-672
25. Knospe WH, Loeb V, Huguley CM (1974)
Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic
lymphocytic leukemia.
Cancer 33:555-562

26. Kresbach H, Kerl H (1980)
Kutane maligne Lymphome.
Z Hautkr 55:1260-1266
27. Kresbach H, Kerl H (1983)
Maligne Lymphome. In: Luger A, Gschnait F (Hrsg)
Dermatologische Onkologie.
Urban & Schwarzenberg, Wien-München-Baltimore, S. 204-258
28. Krüger GRF (1979)
Vergleich gegenwärtiger Klassifikationsschemata
für maligne Non-Hodgkin-Lymphome.
Inn Med 6:23-40
29. Lennert K (1978)
Malignant lymphomas other than Hodgkin's disease.
In: Uehlinger E (Hrsg) Handbuch der speziellen patho-
logischen Anatomie und Histologie I/3B.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
30. Leonard RCF, Cuzick J, MacLennan ICM, Vanhegan RI,
Mackie PH, McCormick CV & the Oxford Lymphoma Group (1983)
Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma: the impor-
tance of symptomatic stage as an adjunct to the Kiel
histopathological classification.
Br J Cancer 47:91-102
31. Long JC, Mihm MC, Quazi R (1976)
Malignant lymphoma of the skin. A clinico-pathologic
study of lymphoma other than mycosis fungoides
diagnosed by skin biopsy.
Cancer 38:1282-1296

32. Lukes RJ, Collins RD (1975)
New approaches to the classification of the lymphomata.
Br J Cancer 31, Suppl II:1-28
33. Musshoff K, Schmidt-Vollmer H (1975)
Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special
emphasis on the staging classification.
Z Krebsforsch 83:323-341
34. National Cancer Institute sponsored study of classi-
fications of non-Hodgkin's lymphomas (1982)
Summary and descriptions of a working formulation
for clinical usage.
Cancer 49:2112-2135
35. Portlock CS, Rosenberg SA (1977)
Chemotherapy of the non-Hodgkin's lymphomas:
The Stanford experience.
Cancer Treat Rep 61:1049-1055
36. Portlock CS (1982)
Deferral of initial therapy for advanced indolent
lymphomas.
Cancer Treat Rep 66:417-419
37. Rappaport H (1966)
Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of tumor
pathology, sect. 3, fasc. 8. US Armed Forces Institut
of Pathology, Washington D.C.
38. Saxe N, Kahn LB, King H (1977)
Lymphoma of the skin. A comparative clinicopathologic
study of 50 cases including mycosis fungoides and
primary and secondary cutaneous lymphoma.
J Cutan Pathol 4:111-122

39. Stacher A, Waldner R, Theml H
(Kieler Lymphomgruppe) (1976)

Klinik der malignen Non-Hodgkin-Lymphome entsprechend
der Kieler Klassifikation: Lymphoplasmozytoides Lymphom
(LPL) und chronisch lymphatische Leukämie (CLL).

In: Löffler H (Hrsg) Maligne Lymphome und monoklonale
Gammopathien, Hämatologie und Bluttransfusion, Band 18.
Lehmanns, München, S. 199-209

ANHANG

Abkürzungsverzeichnis

Ersterhebungsbogen

Folgerhebungsbogen

Tabelle 31:

Klinische Daten von 47 Patienten mit kutanem
Immunozytom und zentroblastisch/zentrozytischem
Lymphom

Erklärung der Zeichen zu Tabelle 31:

Danksagung

Lebenslauf

Abkürzungsverzeichnis

CB/CC	:	Zentroblastisch/zentrozytisches Lymphom
CLL	:	Chronisch lymphatische Leukämie
HGML	:	Malignes Lymphom hoher Malignität
IC	:	Immunozytom
Ig	:	Immunglobulin
LGML	:	Malignes Lymphom niedriger Malignität

A Name: _____ Vorname: _____ Geb.-Dat. _____ Tag _____ Monat _____ Jahr _____

PLZ, Wohnort: _____

Klinik: _____ lfd. Nr. des Pat. _____ (freilassen)

☐ te Folgeerhebung ☐ Klinikpatient ☐ Einsendematerial

Folgeerhebung Hautlymphome*)

B **BERICHTSZEITRAUM** von _____ bis _____

C **BEFUND BEI BERICHTSBEGINN**

☐ Foto ☐ kein Foto

Veränderung z. letzten ☐ gleich geblieben ☐ Verschlechterung/Neumanifestation(en)

Berichtsende ☐ Rezidiv aus der Vollremission ☐ Besserung ☐ Zweitmalignom

Befall bei Berichtsbeginn ☐ Kopf ☐ Stamm ☐ Arme ☐ Beine

☐ Genital ☐ Gelenkbeugen ☐ _____

Ausmaß _____ Befallen sind _____ % der Gesamtkörperoberfläche

Art ☐ Tumor ulz. ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel

☐ Tumor ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel

☐ Papeln ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel

☐ Plaque ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel

☐ Erythem ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel

Weitere Befunde ☐ Erythrodermie ☐ Nagel-/Haarwachstumsstörungen ☐ Pruritus

☐ Follikuläre Muzinose ☐ Palmo-/Plantarkerat. ☐ Pruritus

Untersuchungsmaterial

☐ Blutausstr. ☐ Imprints

☐ Serum ☐ EM-Material

☐ periphere Ly.zyten, konserv

☐ Gewebe, tiefgefroren

☐ Sonst.: _____

D **ÜBERSICHT EXTRAKUTANER BEFUNDE**

path. Organbefunde ☐ keine ☐ fraglich ☐ ja

path. LK-Befunde ☐ keine ☐ fraglich ☐ ja

Leuk. Blutbild ☐ nein ☐ fraglich ☐ ja

Bemerkungen _____

Bei Berichtsbeginn (s. Block B).

Allg. Sympt. ☐ A ☐ B

Karnofsky _____ %

(s. Rückseite)

E **ORGANBEFUNDE**

Rö Lunge _____ CT Leber _____ Szi Leber _____ Sono Leber _____

(Code siehe Rückseite) Rö M D P _____ CT Milz _____ Szi Milz _____ Sono Milz _____

Rö i. v. Pyelo _____ CT ZNS _____ Km STB _____ Leber Histo _____

Rö _____ Km BKB _____ Nr. _____

Weitere Organbefunde ☐ nein ☐ ja

F **LK-BEFUNDE**

(Code siehe Rückseite)

Lymphogr. _____ Histologie _____ Nr. _____ klinisch _____

CT _____ axillär ☐ ☐ ☐

inguinal ☐ ☐ ☐

G **LABOR**

BKS ☐ ☐ ☐ EBV-Titer ☐ ☐ ☐ Alk. Ph. ☐ ☐ ☐ Eos _____

Hb. ☐ ☐ ☐ quant. Ig. ☐ ☐ ☐ LDH ☐ ☐ ☐ Sezary-Z _____

Ery. ☐ ☐ ☐ IgE ☐ ☐ ☐ Leuko (x1000) _____

Thrombo ☐ ☐ ☐ Immuneiph ☐ ☐ ☐ Lympho (%) _____

H **HISTOLOGIE: HAUT**

Schließelhistologie _____

Weitere Histo-Nr. _____

Datum _____ Nr. _____ Diagnose _____ Lok. _____ Diag. _____

I **DIAGNOSE a. Ber.-Ende**

Arbeitsdiagn.: _____

Differentialdiagn.: _____

Krankheitsausdehnung ☐ T ☐ N ☐ B ☐ M ☐ _____

Stadium _____

K **THERAPIE im Ber.-Zeitr.**

von _____ bis _____

von _____ bis _____

Therapieerfolg ☐ keine Therapie ☐ nicht aggressiv ☐ aggressiv ☐ gemäßigt aggressiv

☐ ambulat ☐ stationär

☐ ambulat ☐ stationär

☐ Progression

☐ inkomplette Vollremission ☐ inkomplette Teilremission

L **Weitere Therapie**

Änderungsgrund ☐ keine Therapie ☐ nicht aggressiv ☐ gem. aggressiv ☐ aggressiv

☐ Progression ☐ Komplik.: _____ ☐ durch Patient ☐ reduz. Allg.-Zustand

☐ Weitere Therapie außerhalb der Derma ☐ Sonst.: _____

M **Patient verstorben**

Obduktion Datum: _____ ☐ tu-abhängig ☐ tu-unabh. ☐ fraglich ☐ nicht zu ermitteln

☐ nein ☐ ja, Nr. _____ Institut: _____

Station: _____ Datum _____ Unterschrift des Arztes _____

A Name: _____ Vorname: _____ Geb.-Dat. _____
 Tag _____ Monat _____ Jahr _____
 PLZ, Wohnort: _____
 Klinik: _____ lfd. Nr. des Pat. _____
☐ stationär ☐ ambulant ☐ Einsendematerial (freilassen)

Ersterhebung Hautlymphome*)

B ERSTSYMPTOME Datum: _____ Lokal.: _____ Befund: _____
 Frühere Diagnosen etc. _____

C DIAGNOSESTELLUNG Datum: _____ (vgl. Rückseite) ☐ Foto ☐ kein Foto
Befall bei Erstdiagnose ☐ Kopf ☐ Stamm ☐ Arme ☐ Beine
☐ Genital ☐ Gelenkbeugen ☐ _____
 Ausmaß Befallen sind: _____ % der Gesamtkörperoberfläche
Art **Tumor ulz** ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel
Tumor ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel
Papeln ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel
Plaques ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel
Erythem ☐ solitär ☐ multipel, reg. ☐ multipel
Weitere Befunde ☐ Erythrodermie ☐ Nagel-/Haarwachstumsstörungen ☐ Pruritus
☐ Follikuläre Muzinose ☐ Palmo-/Plantarkeratosen

D ÜBERSICHT EXTRAKUTANER BEFUNDE
 path. Organbefunde ☐ keine ☐ fraglich ☐ ja **Allgem. Sympt.** ☐ A ☐ B
 path. LK-Befunde ☐ keine ☐ fraglich ☐ ja **Karnofsky** _____ %
 Leuk. Blutbild ☐ nein ☐ fraglich ☐ ja **(s. Rückseite)**
 Sonstige Befunde _____

E ORGANBEFUNDE RÖ Lunge _____ CT Leber _____ Szi Leber _____ Sono Leber _____
 (Code siehe Rückseite) RÖ M D P _____ CT Milz _____ Szi Milz _____ Sono Milz _____
 RÖ i. v. Pyelo _____ CT ZNS _____ Szi _____ Sono _____
 RÖ _____ CT _____ Km STB _____ Leber Histo _____
 RÖ _____ Km BKB _____ Nr. _____
Weiter Organbefunde ☐ nein ☐ ja: _____

F LK-BEFUNDE Lokal. Befund Lokal. Befund
 (Code siehe Rückseite) Lymphogr. _____ Histologie _____ Nr. _____
 CT _____
klinisch axillär ☐ normal ☐ frag. lang ☐ defekt lang
 inguinal ☐ ☐ ☐ ☐

G LABOR BKS ☐ normal ☐ gest. ☐ path. ESR-Titer ☐ normal ☐ gest. ☐ path. Alk. Ph. ☐ normal ☐ gest. ☐ path. Eos _____ %
 Hb ☐ ☐ ☐ quant. Ig ☐ ☐ ☐ LDH ☐ ☐ ☐ Sezary-Z. _____ %
 Ery ☐ ☐ ☐ IgE ☐ ☐ ☐ Leuko (x1000) _____
 Thrombo ☐ ☐ ☐ Immunelph ☐ ☐ ☐ Lympho (%) _____

H HISTOLOGIE: HAUT Datum _____ Nr. _____ Diagnose _____ Lok. _____ Diag. _____
Schlüsselhistologien _____
 Weitere Histo-Nr. _____

I DIAGNOSE Arbeitsdiagnose: _____ (siehe Rückseite)
 Differentialdiagnose: 1. _____ 2. _____
☐ primär kutan ☐ primär extrakutan
Krankheitsausdehnung **T** **N** **B** **M** Stadium _____

K GEPL. PRIMÄRTHERAP. ☐ nicht aggressiv ☐ gemäßigt aggressiv ☐ aggressiv
 Art der Therapie: _____
 Station: _____ Datum _____ Unterschrift des Arztes _____

Tabelle 31:

Klinische Daten von 47 Patienten mit kutanem Immunozytom
und zentroblastisch/zentrozytischem Lymphom

Nr.	Geschlecht ^{a)}	Alter [*]	Diagnose	Lokalisation		Stadium ^{c)}	Primär- therapie ^{d)}	Statuse)	Beobacht.- Zeitraum (Jahre)
				d.Hautbefalls ^{b)}					
1	m	25	IC	A	T1N0M0	I A	g a	L	5,7
2	m	63	IC	K	T1N0M0	I A	g a	L	10,1
3	w	41	IC	B	T1N0M0	I A	g a	L	15,9
4	w	67	IC	B	T1N0M0	I A	g a	L	12,6
5	w	67	IC	K	T1N0M0	I A	g a	L	8,4
6	m	33	IC	K	T2N0M0	I B	n a	L	3,0
7	m	52	IC	B	T2N0M0	I B	g a	L	19,4
8	m	46	IC	B	T2N0M0	I B	?	?	3,2
9	w	37	IC	B	T2N0M0	I B	g a	?	-
10	w	65	IC	B	T2N0M0	I B	g a	L	9,2
11	w	78	IC	B	T2N0M0	I B	n a	?	2,2
12	w	78	IC	K	T2N0M0	I B	g a	L	15,7
13	m	34	IC	St, A	T3N0M0	I C	?	L	9,9
14	m	41	IC	St, K	T3N0M0	I C	n a	T	9,9
15	m	63	IC	keine Angabe	T3N0M0	I C	g a	?	-

Tabelle 31:

Fortsetzung

Nr.	Geschlecht ^{a)}	Alter*	Diagnose	Lokalisation d. Hautbefalls ^{b)}	Befund ^{c)}	Stadium ^{c)}	Primär- therapie ^{d)}	Statuse ^{e)}	Beobacht.- Zeitraum (Jahre)
16	m	53	IC	K	T3N0M0	I C	n a	?	6,0
17	m	62	IC	A, B	T3N0M0	I C	n a	L	10,8
18	m	71	IC	St	T3N0M0	I C	?	L	6,4
19	w	41	IC	A	T1N1M0	II A	g a	L	6,9
20	m	68	IC	St, A	T3N1M0	II B	g a	T	4,2
21	m	67	IC	generalisiert	T3N1M0	II B	g a	T	6,0
22	m	71	IC	A, B	T3N2M0	II B	a	T	1,7
23	m	67	IC	St, A, B	T3N1M0	II B	?	T	0,1
24	w	59	IC	B	T3N1M0	II B	g a	?	0,3
25	m	66	IC	K	T1N3M0	III	a	L	7,1
26	m	84	IC	St, A, B, K	T3N3M0	III	n a	T	1,0
27	m	63	IC	K	T3N3M1	IV	a	L	1,8
28	m	74	IC	B, K	T3N0M1	IV	g a	T	2,6
29	w	74	IC	St, A, K	T3N0M1	IV	g a	?	1,7
30	m	68	CB/OC	K	T1N0M0	I A	g a	T	5,3
31	m	45	CB/OC	St	T1N0M0	I A	g a	?	-
32	w	48	CB/OC	B	T1N0M0	I A	g a	L	13,3

Tabelle 31:

Fortsetzung

Nr.	Geschlecht ^{a)}	Alter*	Diagnose	Lokalisation d. Hautbefalls ^{b)}	Befund ^{c)}	Stadium ^{c)}	Primär- therapie ^{d)}	Status ^{e)}	Beobacht.- Zeitraum (Jahre)
33	w	61	CB/OC	B	T2N0M0	I B	g a	?	-
34	w	63	CB/OC	A	T2N0M0	I B	g a	L	7,9
35	m	70	CB/OC	K	T3N0M0	I C	g a	T	2,8
36	m	65	CB/OC	St, A, K	T3N0M0	I C	g a	T	2,1
37	w	67	CB/OC	St, A	T3N0M0	I C	g a	L	11,1
38	w	54	CB/OC	B	T3N0M0	I C	g a	?	-
39	m	52	CB/OC	B	T4N0M0	I D	g a	?	-
40	w	81	CB/OC	K	T2N1M0	II A	g a	T	3,6
41	w	37	CB/OC	St	T3N2M0	II B	a	L	4,0
42	w	76	CB/OC	St, A, B	T3N2M0	II B	a	L	1,3
43	w	31	CB/OC	-	T0N3M0	III	g a	L	10,3
44	m	61	CB/OC	B	T2N3M1	IV	a	T	1,0
45	m	74	CB/OC	St	T3N3M1	IV	a	?	0,2
46	w	65	CB/OC	St, A, B	T3N3M1	IV	a	T	0,6
47	w	77	CB/OC	St, A, K	T3N3M1	IV	a	T	0,1

Erklärung der Zeichen zu Tabelle 31:

- * bei Diagnosestellung
- a) m = männlich
 w = weiblich
- b) A = Arme
 B = Beine
 K = Kopf/Hals
 St = Stamm
- c) nach der TNM-Klassifikation für kutane
 B-Zell-Lymphome (7)
- d) n a = nicht aggressiv
 g a = gemäßigt aggressiv
 a = aggressiv
 ? = unbekannt
 (Einteilung siehe Seite 30)
- e) L = lebend
 T = tot
 ? = nicht zu ermitteln

Danksagung

Herrn Prof.Dr.med.Dr.h.C.O.Braun-Falco danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.G.Burg für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung.

Herzlich danken möchte ich auch Herrn T. Zwingers und Frau I. Starz vom Biometrischen Zentrum für Therapiestudien in München für die Auswertung der Erhebungsbögen.

Lebenslauf

Am 02.01.1957 wurde ich, Christian Schalch, als Sohn des Bäckermeisters Josef Schalch und seiner Ehefrau Anita, geb. Ulpe, in München geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch von 1963 bis 1967 trat ich in das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Bad Tölz ein, wo ich 1977 das Abitur abgelegt habe.

Von 1977 bis 1978 leistete ich den Grundwehrdienst ab.

Anschließend studierte ich zunächst bis 1980 4 Semester Biologie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, bevor ich im Wintersemester 1980 das Studium der Human-Medizin an der Universität in Freiburg begann.

Im Sommersemester 1981 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität in München.

1982 absolvierte ich dort die Ärztliche Vorprüfung, 1983 den 1. Abschnitt, 1985 den 2. Abschnitt und 1986 den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Am 28. November 1986 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

